

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Nustendi è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar 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 (C-LDL) 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 C-LDL 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.

Malattia cardiovascolare

Nustendi è indicato negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,
- nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso e non adeguatamente controllati con il trattamento con ezetimibe oppure,
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte.

Per i risultati degli studi in riferimento agli effetti sul C-LDL, agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere paragrafo 5.1.

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) $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$] e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi (vedere paragrafo 5.2). 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 $> 40 \text{ mg}$ 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 rabdomiolisi 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 rabdomiolisi. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che hanno manifestato rabdomiolisi 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 ridurre 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 m²) e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi (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 coledoliasi 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).

Misure contraccettive in donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono ricevere una consulenza appropriata sui metodi contraccettivi efficaci e devono adottare misure contraccettive efficaci.

Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvertite della possibile perdita di efficacia dovuta a diarrea e/o vomito. Le pazienti devono essere avvertite di rivolgersi immediatamente al medico e di interrompere il trattamento se pianificano o iniziano una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare

Le evidenze per l'uso del medicinale di associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono disponibili solo per l'effetto ipolipemizzante, in assenza di qualsiasi stima di riduzione del rischio cardiovascolare per ezetimibe nei pazienti in prevenzione primaria (vedere paragrafo 5.1).

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 effettuati studi specifici d'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 effettuato 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 C-LDL 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* d'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 (somministrate in dosi singole) e/o dei loro metaboliti principali sono stati osservati se somministrate in concomitanza con acido bempedoico 180 mg. Sono stati osservati innalzamenti superiori quando queste statine sono state somministrate 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 effettuato 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 d'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).

I dati relativi all'uso di Nustendi in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. 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 pianificata o 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/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 negli esseri umani. 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 con Nustendi sono state iperuricemia (4,7%) e stipsi (4,7%).

In studi di fase 3 controllati con placebo effettuati con acido bempedoico nell'iperlipidemia primaria, 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 a un arto (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.

Le reazioni avverse gravi segnalate per ezetimibe sono state miopatia, rabdomiolisi, epatite, ipersensibilità, anafilassi, angioedema, eritema multiforme, colelitiasi, colecistite, pancreatite e trombocitopenia.

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 (sulla base dei tassi di incidenza derivanti dagli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria e dei dati di incidenza aggiustati per l'esposizione derivanti dallo studio *CLEAR Outcomes*) 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 (studi clinici ed esperienza post-marketing)

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse	Categorie di frequenza
Reazioni avverse con Nustendi		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Emoglobina diminuita	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia ^a	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 ^b	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena Spasmi muscolari Mialgia Dolore a un arto Artralgia	Comune
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Astenia	Comune
Ulteriori reazioni avverse con acido bempedoico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Gotta	Comune
	Peso diminuito ^d	Non comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
Patologie renali e urinarie	Velocità di filtrazione glomerulare ridotta	Comune
	Urea ematica aumentata	Non comune
Ulteriori reazioni avverse con ezetimibe		
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 ^c	Non nota

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse	Categorie di frequenza
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 ^c	Non comune
	Eritema multiforme	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	CPK ematica aumentata	Comune
	Dolore al collo Debolezza muscolare ^c	Non comune
	Miopatia/rabdomiolisi	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico Dolore Edema periferico ^c	Non comune

- Iperuricemia comprende iperuricemia e acido urico aumentato
- Test della funzionalità epatica aumentato comprende test della funzionalità epatica aumentato e test della funzionalità epatica anormale
- Reazioni avverse con ezetimibe somministrato in concomitanza con una statina
- (Studio *CLEAR Outcomes*) Calo ponderale è stato osservato solo nei pazienti con indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) al basale ≥ 30 kg/m², con una riduzione media del peso corporeo di -2,28 kg al mese 36. La riduzione media del peso corporeo è stata $\leq 0,5$ kg nei pazienti con BMI al basale compreso tra 25 e < 30 kg/m². L'acido bempedoico non è stato associato a una variazione media del peso corporeo nei pazienti con BMI al basale < 25 kg/m².

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 35,7 micromoli/L (0,6 mg/dL) 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 di fase 3 sull'acido bempedoico nell'iperlipidemia primaria, la gotta è stata segnalata nell'1,4% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio *CLEAR Outcomes*, un aumento medio di 47,6 micromoli/L (0,8 mg/dL) dell'acido urico rispetto al basale è stato osservato nei pazienti trattati con acido bempedoico al mese 3 e anche la gotta è stata segnalata più frequentemente nei pazienti trattati con acido bempedoico (3,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (2,1%). 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 1,8 micromoli/L (0,02 mg/dL) della creatinina sierica e un aumento medio di 1,0 mmol/L (2,7 mg/dL) 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. Aumenti medi simili della creatinina sierica (5,8 micromoli/L [0,066 mg/dL]) e del BUN (0,82 mmol/L [2,3 mg/dL]) sono stati osservati con l'acido bempedoico nello studio *CLEAR Outcomes*.

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 di fase 3 sull'acido bempedoico nell'iperlipidemia primaria, 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. Nello studio *CLEAR Outcomes*, anche l'incidenza di innalzamenti nei livelli di transaminasi epatiche $\geq 3 \times \text{ULN}$ è stata maggiore nei pazienti trattati con acido bempedoico (1,6%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,0%). Gli innalzamenti delle transaminasi con acido bempedoico o ezetimibe non sono stati associati ad altre prove di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Emoglobina diminuita

Negli studi di fase 3 sull'acido bempedoico nell'iperlipidemia primaria è stata osservata una diminuzione dell'emoglobina dal basale di $\geq 20 \text{ g/L}$ 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. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, l'anemia è stata segnalata nel 2,5% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio *CLEAR Outcomes*, sono state osservate diminuzioni simili dell'emoglobina, e anche l'anemia è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con acido bempedoico (4,7%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,9%).

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, associazioni di varie sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10BA10

Meccanismo d'azione

Nustendi contiene acido bempedoico ed ezetimibe, due composti che riducono il C-LDL con meccanismi d'azione complementari. Riduce il C-LDL elevato attraverso la duplice 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 riduce il C-LDL 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 riduce il C-LDL 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 il C-LDL, il colesterolo lipoproteico non ad alta densità (C-non-HDL), l'apolipoproteina B (apo B) e il colesterolo totale (CT) nei pazienti con ipercolesterolemia

o dislipidemia mista. L'acido bempedoico riduce la proteina C-reattiva (PCR) nei pazienti con iperlipidemia.

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 sottoinsieme dei pazienti affetti da diabete, sono stati osservati livelli inferiori di emoglobina A1c (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 di associazione acido bempedoico/ezetimibe sull'intervallo QT non è stato valutato.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato dimostrato che ezetimibe 10 mg riduce la frequenza di eventi cardiovascolari.

Efficacia e sicurezza clinica nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

L'efficacia di Nustendi è stata valutata in un'analisi di sensibilità condotta su 301 pazienti che hanno ricevuto il trattamento in *CLEAR Combo* (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 ≥ 65 anni, il 50% era di sesso femminile, l'81% era bianco, il 17% era nero, l'1% era asiatico e l'1% era altro. Al momento della randomizzazione, il 61% dei pazienti trattati con acido bempedoico/ezetimibe, 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 acido bempedoico/ezetimibe, 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. Il C-LDL medio al basale era di 3,9 mmol/L (149,7 mg/dL). La maggior parte dei pazienti (94%) ha completato lo studio.

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

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Acido bempedoico 180 mg n = 88	Ezetimibe 10 mg n = 86	Placebo n = 41
C-LDL, n	86	88	86	41
Media LS (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
C-non-HDL, 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)
CT, 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; C-HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità; C-LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità; LS = minimi quadrati; CT = colesterolo totale.

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

Somministrazione di acido bempedoico durante la terapia di base con ezetimibe

CLEAR Tranquility (studio 1002-048) era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, sull'iperlipidemia primaria, che ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico rispetto al placebo nella riduzione del C-LDL quando aggiunto a ezetimibe in pazienti con C-LDL 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 ≥ 65 anni, il 61% era di sesso femminile, l'89% era bianco, l'8% era nero, il 2% era asiatico e l'1% era altro. Il C-LDL medio al basale era di 3,3 mmol/L (127,6 mg/dL). 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 il C-LDL 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 C-non-HDL, apo B e CT (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)

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

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

Efficacia e sicurezza clinica nella prevenzione degli eventi cardiovascolari

CLEAR Outcomes (studio 1002-043) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi, condotto in 13 970 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (70%) o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (30%). I pazienti con malattia cardiovascolare accertata avevano anamnesi documentata di malattia coronarica, arteriopatia periferica sintomatica e/o malattia cerebrovascolare aterosclerotica. I pazienti senza malattia cardiovascolare accertata erano considerati ad alto rischio di malattia cardiovascolare se presentavano almeno uno dei seguenti criteri: (1) diabete mellito (di tipo 1 o tipo 2) nelle donne di età superiore a 65 anni o negli uomini di età superiore a 60 anni, oppure (2) punteggio di rischio di Reynolds > 30% o punteggio di rischio SCORE > 7,5% nell'arco di 10 anni, oppure (3) punteggio di calcio coronarico > 400 unità di Agatston in qualsiasi momento passato. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere acido bempedoico 180 mg/giorno (n = 6 992) o placebo (n = 6 978) in monoterapia o in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti, che potevano comprendere dosi molto basse di statine. Complessivamente, oltre il 95% dei pazienti è stato seguito fino al termine dello studio o al decesso, e meno dell'1% è stato perso al follow-up. La durata mediana del follow-up è stata di 3,4 anni.

Al basale, l'età media era di 65,5 anni, il 48% era di sesso femminile e il 91% era bianco. Ulteriori caratteristiche al basale selezionate includevano ipertensione (85%), diabete mellito (46%), pre-diabete mellito (42%), attuale utilizzatore di tabacco (22%), eGFR < 60 mL/min per 1,73 m² (21%) e indice di massa corporea medio di 29,9 kg/m². Il C-LDL medio al basale era 3,6 mmol/L (139 mg/dL). Al basale, il 41% dei pazienti assumeva almeno una terapia modificante i lipidi che comprendeva ezetimibe (12%) e una dose molto bassa di statine (23%).

L'acido bempedoico ha ridotto significativamente il rischio per l'endpoint primario composito di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE-4), costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica, del 13% rispetto al placebo (*Hazard Ratio*: 0,87; IC al 95%: 0,79-0,96; p = 0,0037); inoltre, il rischio dell'endpoint secondario composito chiave MACE-3 (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) è stato ridotto significativamente del 15% rispetto al placebo (*Hazard Ratio*: 0,85; IC al 95%: 0,76 - 0,96; p = 0,0058). L'endpoint primario composito è risultato generalmente coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati (incluse le categorie al basale età, popolazione, etnia, sesso, categoria di C-LDL, uso di statine, uso di ezetimibe e diabete). La stima puntuale per l'*Hazard Ratio* di MACE-4 era 0,94 (IC al 95%: 0,74; 1,20) nel sottogruppo di pazienti che usavano ezetimibe al basale. Per il sottogruppo limitato di pazienti con uso di ezetimibe al basale e ad alto rischio cardiovascolare (n = 335), la riduzione del C-LDL è stata di -26,7% (IC al 95%: -30,9%; -22,4%), ma non è stato possibile stimare la riduzione del rischio cardiovascolare.

L'effetto dell'acido bempedoico sui singoli componenti dell'endpoint primario includeva una riduzione del 27% del rischio di infarto miocardico non fatale e una riduzione del 19% del rischio di rivascolarizzazione coronarica rispetto al placebo. Non vi sono state differenze statisticamente significative nella riduzione dell'ictus non fatale e del rischio di morte cardiovascolare rispetto al placebo. I risultati degli endpoint di efficacia primari e secondari chiave sono riportati nella tabella 4. Le stime dell'incidenza cumulativa dell'endpoint primario MACE-4 e secondario MACE-3 secondo la curva di Kaplan-Meier sono riportate nelle Figure 1 e 2 di seguito. Le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composito (MACE-4) si sono separate dal mese 6.

Inoltre, la differenza tra acido bempedoico e placebo nella variazione percentuale media del C-LDL dal basale al mese 6 è stata di -20% (IC al 95%: -21%; -19%).

Tabella 4. Effetto dell'acido bempedoico sugli eventi cardiovascolari maggiori

	Acido bempedoico N = 6 992	Placebo N = 6 978	Acido bempedoico vs placebo
Endpoint	n (%)	n (%)	<i>Hazard Ratio</i> ^a (IC al 95%) valore <i>p</i> ^b
Endpoint primario composito			
Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79 - 0,96) 0,0037
Componenti dell'endpoint primario			
Infarto miocardico non fatale	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62 - 0,87)
Rivascolarizzazione coronarica	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 - 0,92)
Ictus non fatale	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64 - 1,05)
Morte cardiovascolare	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88 - 1,24)
Endpoint secondari chiave			
Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76 - 0,96) 0,0058
Infarto miocardico fatale e non fatale	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66 - 0,91) 0,0016
Rivascolarizzazione coronarica	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 - 0,92) 0,0013
Ictus fatale e non fatale	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67 - 1,07) NS

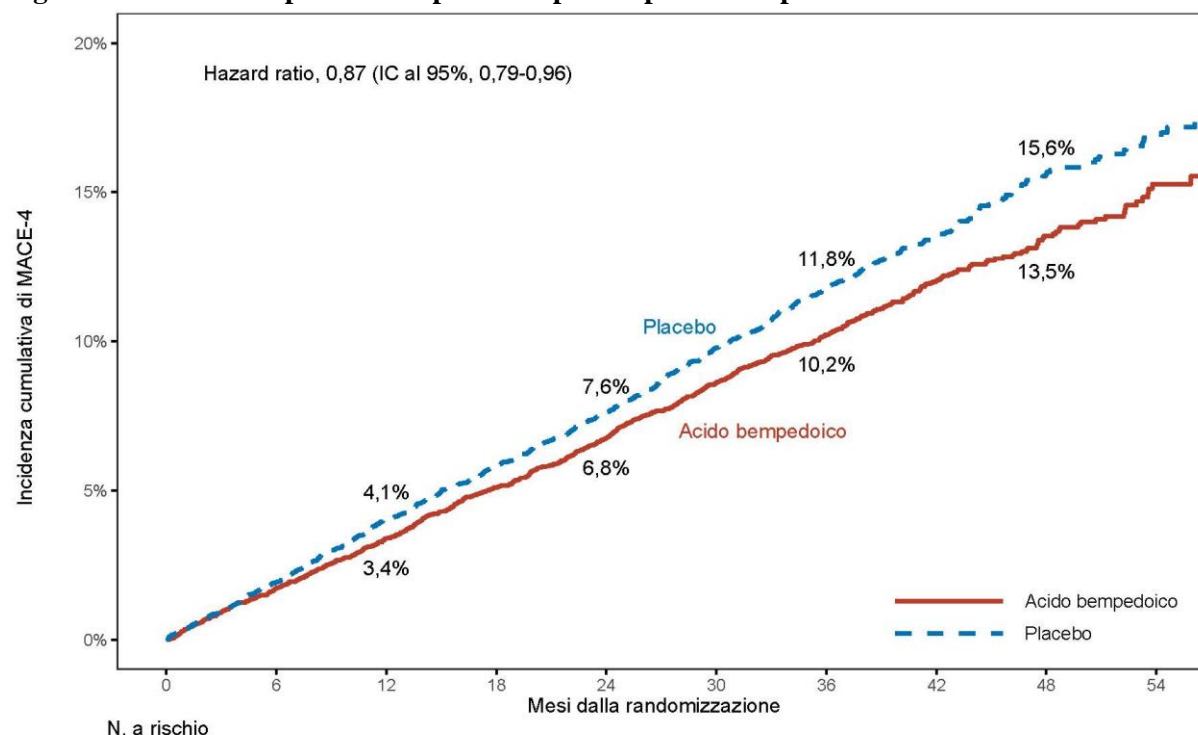
IC = intervallo di confidenza; MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore; NS = non significativo

a. L'*Hazard Ratio* e il corrispondente IC al 95% si basavano su un modello dei rischi proporzionali di Cox inserendo il trattamento come variabile esplicativa.

b. Il valore *p* si basava sul *log-rank test*.

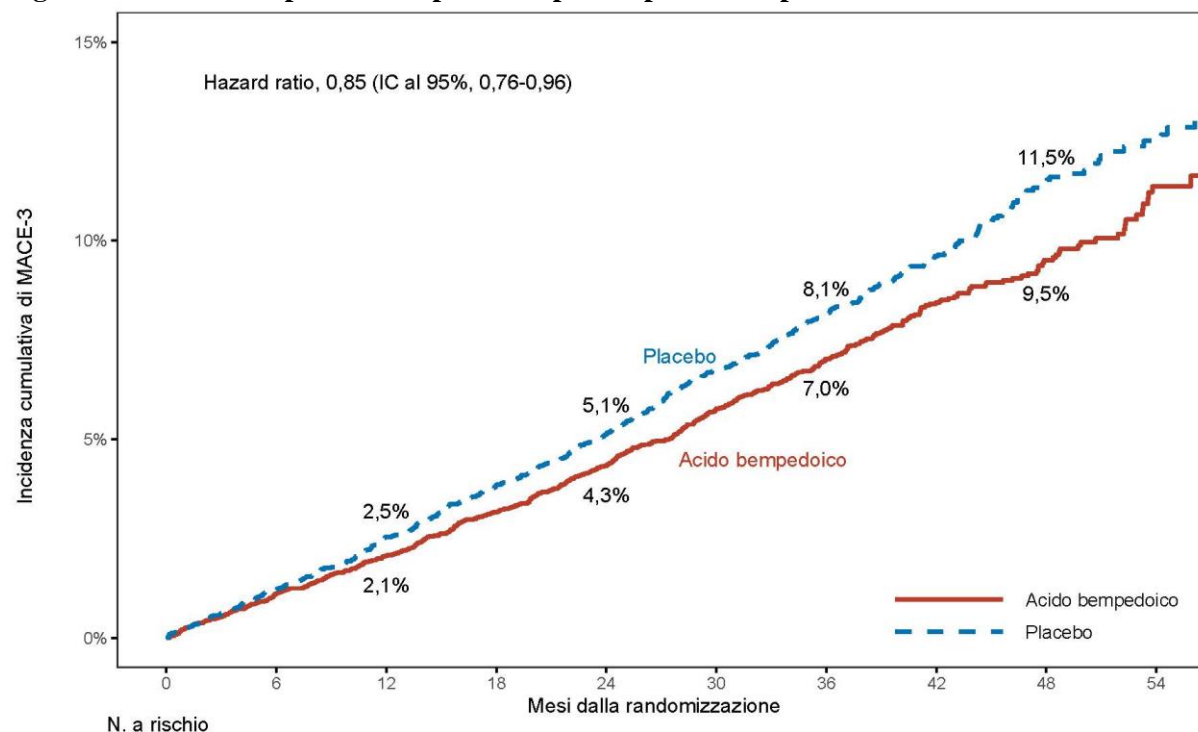
Nota: questa tabella presenta anche il tempo alla prima comparsa per ciascuno dei componenti di MACE; i pazienti possono essere inclusi in più di 1 categoria

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per il tempo alla prima comparsa di MACE-4



MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore
 Nota: MACE-4 è definito come l'endpoint composito di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per il tempo alla prima comparsa di MACE-3



MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore
 Nota: MACE-3 è definito come l'endpoint composito di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i 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 acido bempedoico/ezetimibe era simile a quella delle singole compresse somministrate in concomitanza. I valori di massima concentrazione plasmatica (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 acido bempedoico/ezetimibe 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 acido bempedoico/ezetimibe 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 dalla UDP-glucuronosiltransferasi-2B7 (UGT2B7). Nel plasma sono stati rilevati acido bempedoico, ESP15228 e le rispettive forme coniugate, dove l'acido bempedoico rappresenta la maggioranza (46%) dell'AUC_{0-48h} 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_{0-48h} 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 glucuronoconiugazione (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 (PK) 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 valutata in studi a dose singola e in analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con diversi gradi di compromissione renale. Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l'AUC dell'acido bempedoico è risultata più elevata da 1,4 volte a 2,2 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. L'AUC dell'acido bempedoico è risultata più elevata di 1,47 volte (IC al 90%: 1,01-2,15) e di 1,75 volte (IC al 90%: 1,15-2,68) rispettivamente nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale trattati con acido bempedoico (dose singola, 180 mg) 1 ora prima dell'emodialisi e nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale trattati con acido bempedoico 23 ore dopo l'emodialisi, a confronto con i soggetti sani con funzione renale normale.

L'escrezione renale rappresenta una via di eliminazione minore dell'acido bempedoico immodificato totale (vedere paragrafo 5.2, Eliminazione) e, negli studi a dose singola, la media geometrica delle esposizioni in termini di AUC variava da 392 a 480 microgrammi·h/mL in soggetti con compromissione renale da moderata fino a malattia renale allo stadio terminale in emodialisi.

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 m²), 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_{max} 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 popolazione. 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

Geriatría

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 del C-LDL 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 del C-LDL 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 nell'uomo 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 embrio-fetale 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 effettuati 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 ≥ 30 mg/kg/giorno o a 4 volte l'esposizione nell'uomo a 180 mg. Sia nei ratti che nelle scimmie 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 nell'uomo 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 nell'uomo (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 embrioletali.

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

3 anni

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 × 1, 50 × 1 o 100 × 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 marzo 2020
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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 per i medicinali.

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 per i 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nustendi 180 mg/10 mg compresse rivestite con film
acido bempedoico / ezetimibe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

10 compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

10 × 1 compressa rivestita con film

50 × 1 compressa rivestita con film

100 × 1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1424/001 10 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/007 14 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/003 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/008 84 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/004 90 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/005 98 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/006 100 compresse rivestite con film
EU/1/20/1424/009 10 × 1 compressa rivestita con film
EU/1/20/1424/010 50 × 1 compressa rivestita con film
EU/1/20/1424/011 100 × 1 compressa rivestita con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nustendi 180 mg/10 mg compresse rivestite con film
acido bempedoico / ezetimibe

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nustendi 180 mg/10 mg compresse rivestite con film acido bempedoico / ezetimibe

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nustendi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nustendi
3. Come prendere Nustendi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nustendi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nustendi e a cosa serve

Cos'è Nustendi e come agisce

Nustendi è un medicinale che riduce i livelli di colesterolo “cattivo” (chiamato anche “colesterolo LDL”), un tipo di grasso contenuto nel sangue. Nustendi può inoltre aiutare a ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di colesterolo cattivo.

Nustendi contiene due principi attivi che riducono il colesterolo in due modi:

- l'acido bempedoico diminuisce la produzione di colesterolo nel fegato e aumenta la rimozione del colesterolo LDL dal sangue;
- ezetimibe agisce nell'intestino riducendo la quantità di colesterolo assorbita con il cibo.

A cosa serve Nustendi

- Adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, condizioni che causano un livello elevato di colesterolo nel sangue. Viene somministrato in aggiunta alla dieta per la riduzione del colesterolo.
- Adulti con alti livelli di colesterolo nel sangue che hanno già una malattia cardiovascolare o che hanno altre condizioni che li espongono a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari.

Nustendi viene somministrato nei seguenti casi:

- se ha fatto uso di una statina (come simvastatina, un medicinale comunemente utilizzato per il trattamento del colesterolo alto) insieme a ezetimibe ma non ha ridotto sufficientemente il colesterolo LDL;
- se ha fatto uso di ezetimibe ma non ha ridotto sufficientemente il colesterolo LDL;
- come sostitutivo di acido bempedoico ed ezetimibe, qualora usati sotto forma di compresse distinte.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nustendi

Non prenda Nustendi

- se è allergico all'acido bempedoico, a ezetimibe o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in gravidanza;
- se sta allattando con latte materno;
- se prende più di 40 mg di simvastatina al giorno (un altro medicinale usato per ridurre il colesterolo);
- insieme a una statina, se attualmente ha problemi al fegato.
- Nustendi contiene ezetimibe. Nel caso in cui Nustendi venga somministrato insieme a una statina, è necessario leggere anche le informazioni relative a ezetimibe sul foglio illustrativo di quella specifica statina.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nustendi:

- se ha mai avuto la gotta;
- se presenta problemi renali gravi;
- se presenta problemi al fegato moderati o gravi. In tal caso, Nustendi non è raccomandato.

Il medico le prescriverà un esame del sangue prima di iniziare il trattamento con Nustendi insieme a una statina (un medicinale usato per ridurre il colesterolo), in modo da controllare la funzionalità del fegato.

Se sta assumendo statine, si rivolga immediatamente al medico in caso di inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare (vedere paragrafo “Altri medicinali e Nustendi”).

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza, consulti prima il medico, che le spiegherà come interrompere il trattamento con Nustendi prima di interrompere qualsiasi forma di contraccezione.

Bambini e adolescenti

Non somministri Nustendi a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto questo medicinale non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Nustendi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico se sta assumendo qualche medicinale con uno dei seguenti principi attivi:

- atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina (utilizzati per ridurre il colesterolo e noti come statine).
L'assunzione di una statina insieme a Nustendi può aumentare il rischio di malattie muscolari. Informi immediatamente il medico di qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inspiegabile;
- bosentan (utilizzato per il trattamento di una condizione chiamata ipertensione arteriosa polmonare);
- fimasartan (utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca);
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (utilizzati per il trattamento dell'epatite C);
- fenofibrato o gemfibrozil (anch'esso utilizzato per ridurre il colesterolo).
Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'uso di Nustendi insieme ai medicinali per ridurre il colesterolo chiamati fibrati;
- ciclosporina (spesso utilizzata nei pazienti sottoposti a trapianto di organi);
- colestiramina (anch'essa utilizzata per ridurre il colesterolo), in quanto incide sulla modalità di azione di ezetimibe;
- medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue, come warfarin, acenocumarolo, fluidione e fenprocumone.

Gravidanza e allattamento

Non prenda questo medicinale se è in gravidanza, se sta cercando di iniziare una gravidanza o se sospetta una gravidanza, poiché esiste la possibilità che possa nuocere al feto. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, contatti immediatamente il medico e interrompa l'assunzione di Nustendi.

- **Gravidanza**

Prima di iniziare il trattamento, controlli di non essere in gravidanza e che i metodi contraccettivi che usa sono efficaci, come consigliato dal medico. Nel caso in cui utilizzi pillole contraccettive e manifesti un episodio di diarrea o di vomito che dura più di 2 giorni, utilizzi un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, preservativi, diaframma) nei 7 giorni successivi alla risoluzione dei sintomi.

Se, dopo aver iniziato il trattamento con Nustendi, decidesse di voler iniziare una gravidanza, informi il medico, perché il trattamento dovrà essere modificato.

- **Allattamento**

Non prenda Nustendi se sta allattando, poiché non è noto se il medicinale passi nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nustendi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, alcune persone possono avere capogiri dopo l'assunzione di Nustendi. Eviti di guidare veicoli o di utilizzare macchinari se ritiene che la sua capacità di reazione sia ridotta.

Nustendi contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Nustendi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno.

Se sta assumendo colestiramina, prenda Nustendi almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di colestiramina.

Deglutisca la compressa intera con il cibo o tra un pasto e l'altro.

Se prende più Nustendi di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Nustendi

Se si accorge di aver dimenticato:

- una dose lo stesso giorno, prenda la dose dimenticata anche se ad un'ora più tarda di quella consueta e poi prenda la dose successiva all'ora prevista del giorno successivo;
- la dose del giorno precedente, prenda la compressa all'ora prevista e non compensi la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Nustendi

Non interrompa il trattamento con Nustendi senza il consenso del medico, poiché il colesterolo potrebbe aumentare di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi (le frequenze non sono note):

- dolore, dolorabilità o debolezza muscolare (miopatia/rabdomiolisi)
- colorito giallastro della pelle e degli occhi, dolore addominale, urine scure, caviglie gonfie, appetito ridotto e sensazione di stanchezza che potrebbero essere segni di problemi al fegato (epatite)
- reazioni allergiche tra cui eruzione cutanea e orticaria; eritema cutaneo, a volte con lesioni a bersaglio (ipersensibilità/eritema multiforme)
- difficoltà a respirare o gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua (anafilassi/angioedema)
- calcoli biliari o infiammazione della cistifellea (colelitiasi/colecistite) (che può causare dolore addominale, nausea, vomito), infiammazione del pancreas spesso con forte dolore addominale (pancreatite)
- diminuzione delle piastrine, che può provocare lividi/emorragie (trombocitopenia).

Possono verificarsi altri effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
- emoglobina ridotta (proteina dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno)
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue
- alti livelli di acido urico nel sangue, che causano gonfiore e dolore alle articolazioni (gotta)
- appetito ridotto
- capogiro, mal di testa
- ipertensione
- tosse
- stipsi, diarrea, dolore addominale
- nausea
- bocca secca
- gonfiore addominale e gas, infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)
- risultati degli esami del sangue che indicano anomalie del fegato
- spasmo muscolare, dolore muscolare, dolore alle spalle, alle gambe o alle braccia, mal di schiena
- esame del sangue che mostra un aumento dei livelli di creatinasi (un test di laboratorio per verificare i danni muscolari)
- debolezza muscolare, dolore articolare (artralgia)
- aumento dei livelli di creatinina e azoto ureico nel sangue (test di laboratorio per verificare la funzione renale)
- stanchezza (affaticamento) o debolezza (astenia) insolita
- riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (una misura del funzionamento dei reni)

non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- vampata di calore
- dolore nella parte superiore dello stomaco, bruciore di stomaco, indigestione
- prurito
- gonfiore delle gambe o delle mani
- dolore al collo, dolore al petto, dolore
- perdita di peso
- debolezza muscolare

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- sensazione di formicolio
- depressione
- respiro affannoso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nustendi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nustendi

- I principi attivi sono acido bempedoico ed ezetimibe. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 180 mg di acido bempedoico e 10 mg di ezetimibe.
- Gli altri componenti sono:
 - lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2 "Nustendi contiene lattosio e sodio")
 - cellulosa microcristallina (E460)
 - sodio amido glicolato (tipo A) (vedere la fine del paragrafo 2 "Nustendi contiene lattosio e sodio")
 - idrossipropilcellulosa (E463)
 - stearato di magnesio (E470b)
 - silice colloidale anidra (E551)
 - sodio laurilsolfato (E487) (vedere la fine del paragrafo 2 "Nustendi contiene lattosio e sodio")
 - povidone (K30) (E1201)
 - alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco (E553b), biossido di titanio (E171), lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132), glicerolo mono caprilocaprato, lacca di alluminio contenente blu brillante FCF (E133)

Descrizione dell'aspetto di Nustendi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono di colore blu, ovali, con "818" inciso su un lato ed "ESP" sull'altro lato. Dimensioni della compressa: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi viene fornito in blister di plastica/alluminio in scatole da 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film o in blister divisibili per dose unitaria in scatole da 10 × 1, 50 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

Produttore

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

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