

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 180 mg/10 mg contiene 71,6 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, azul, ovalado, de aproximadamente 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm con la inscripción “818” en un lado y “ESP” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Nustendi está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta:

- en combinación con una estatina en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina más ezetimiba (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4);
- en monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de C-LDL solo con ezetimiba;
- en pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba, en comprimidos independientes con o sin estatina.

Enfermedad cardiovascular

Nustendi está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o de alto riesgo para reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de C-LDL, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo:

- en pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina y no están adecuadamente controlados con el tratamiento adicional de ezetimiba, o
- en pacientes que no toleran las estatinas, o para los que estas están contraindicadas, y no están adecuadamente controlados con el tratamiento de ezetimiba, o
- en pacientes ya en tratamiento con ácido bempedoico y ezetimiba combinados en comprimidos separados.

Para los resultados de los estudios con respecto a los efectos en el C-LDL, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Nustendi es un comprimido recubierto con película de 180 mg/10 mg tomado una vez al día.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

La administración de Nustendi se debe realizar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Tratamiento concomitante con simvastatina

Cuando Nustendi se administra de manera concomitante con simvastatina, la dosis de simvastatina se debe limitar a 20 mg al día (o 40 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no hayan alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espere que los beneficios vayan a superar los posibles riesgos) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²), y no se ha estudiado el ácido bempedoico en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a diálisis. Puede estar justificado realizar una vigilancia de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre Nustendi (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el tratamiento con Nustendi en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) debido a los efectos no conocidos del aumento de la exposición a ezetimiba (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nustendi en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Cada comprimido recubierto con película se debe tomar por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Uso concomitante con simvastatina >40 mg al día (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

- Nustendi administrado de manera concomitante con una estatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas.
- Cuando se administre Nustendi de manera concomitante con una estatina, consulte la ficha técnica o el resumen de las características del producto (RCP) de ese tratamiento con estatinas concreto.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo potencial de miopatía con el uso concomitante de estatinas

El ácido bempedoico aumenta las concentraciones plasmáticas de las estatinas (ver sección 4.5). Las estatinas pueden provocar ocasionalmente miopatía. En casos raros, la miopatía puede adoptar la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y puede provocar la muerte. En la experiencia posterior a la comercialización con ezetimiba, se han comunicado contados casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que sufrieron rabdomiólisis estaban tomando una estatina de manera concomitante con ezetimiba.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben Nustendi como terapia adyuvante a una estatina por si sufriesen reacciones adversas que estén asociadas con el uso de dosis elevadas de estatinas. Se debe informar a todos los pacientes que reciban Nustendi además de una estatina sobre el posible aumento del riesgo de miopatía e instar a comunicar enseguida cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular injustificados. Si esos síntomas se producen cuando el paciente está recibiendo tratamiento con Nustendi y una estatina, se debe considerar una dosis máxima inferior de la misma estatina o una estatina alternativa o la suspensión de Nustendi y el inicio de un tratamiento alternativo para la reducción de los lípidos, con una estrecha vigilancia de los niveles de lípidos y las reacciones adversas. Si se confirma la miopatía por un nivel de creatina-fosfoquinasa (CPK) >10 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe suspender inmediatamente Nustendi y cualquier estatina que el paciente esté tomando de manera concomitante.

La miositis con un nivel de CPK >10 x LSN se ha comunicado en raras ocasiones con ácido bempedoico y tratamiento de base con simvastatina 40 mg. No se deben usar dosis de simvastatina >40 mg con Nustendi (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Aumento del ácido úrico en suero

El ácido bempedoico puede aumentar los niveles de ácido úrico en suero debido a la inhibición del OAT2 tubular renal y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes con antecedentes de gota o predispuestos a esta (ver sección 4.8). El tratamiento con Nustendi se debe suspender si aparece hiperuricemia acompañada de síntomas de gota.

Elevación de las enzimas hepáticas

En los ensayos clínicos, se han comunicado con el ácido bempedoico elevaciones de >3 x LSN en las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Estas elevaciones han sido asintomáticas y no iban acompañadas de elevaciones ≥ 2 x LSN en la bilirrubina o de colestasis y han vuelto a los valores iniciales al continuar el tratamiento o tras la suspensión del mismo. En ensayos controlados de administración concomitante en pacientes que reciben ezetimiba con una estatina, se han observado elevaciones consecutivas de la transaminasa (≥ 3 x LSN). Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento. El tratamiento con Nustendi se debe suspender si persiste un aumento de las transaminasas de >3 x LSN (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Insuficiencia renal

Se cuenta con poca experiencia con el ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal grave (definida como TFGe <30 ml/min/1,73 m²), y no se ha estudiado el ácido bempedoico en pacientes

con ERT sometidos a diálisis (ver sección 5.2). Puede estar justificado realizar una vigilancia adicional de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre Nustendi.

Insuficiencia hepática

Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C), no se recomienda el tratamiento con Nustendi en estos pacientes (ver sección 5.2).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que reciba Nustendi y fenofibrato, está indicado realizar pruebas de la vesícula biliar y se debe suspender el tratamiento (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Ciclosporina

Se debe tener precaución al iniciar Nustendi cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se deben vigilar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciban Nustendi y ciclosporina (ver sección 4.5).

Anticoagulantes

Si se añade Nustendi a la warfarina, otros anticoagulantes de la cumarina o fluindiona, se debe vigilar adecuadamente el índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Se debe informar a las pacientes que dejen de tomar Nustendi antes de abandonar las medidas anticonceptivas si planean quedarse embarazadas.

Excipientes

Nustendi contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película de 180 mg/10 mg (dosis diaria); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular

En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, solo se dispone de evidencia del uso de ácido bempedoico y ezetimiba en combinación fija para el efecto hipolipemiante en ausencia de cualquier estimación del riesgo cardiovascular con ezetimiba en pacientes en prevención primaria (ver sección 5.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas farmacocinéticas con Nustendi. Las interacciones farmacológicas que se han identificado en los estudios con ácido bempedoico o ezetimiba determinan las interacciones que se pueden producir con Nustendi.

Efectos de otros medicamentos en los componentes individuales de Nustendi

Fibratos

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). Fenofibrato puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, provocando colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar (ver sección 5.3). No se puede descartar un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Nustendi.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que reciba Nustendi y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe considerar el uso de un tratamiento alternativo para reducir los lípidos (ver sección 4.4).

Ciclosporina

En un estudio realizado en ocho pacientes tras un trasplante renal, cuyo aclaramiento de creatinina era >50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo 2,3 a 7,9 veces) el área bajo la curva (AUC) media para ezetimiba total en comparación con una población de control sana, que recibió ezetimiba sola, de otro estudio (n = 17). En otro estudio, un paciente sometido a trasplante renal, con insuficiencia renal grave y que estaba recibiendo ciclosporina y otros múltiples medicamentos, mostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total que los controles paralelos que recibieron ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos en doce personas sanas, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7 produjo un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo reducción del 10 % a aumento del 51 %) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado ningún estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba administrada de manera concomitante en la exposición a ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar Nustendi cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se deben vigilar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciban Nustendi y ciclosporina (ver sección 4.4).

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina redujo el AUC media de ezetimiba total (ezetimiba más glucurónido de ezetimiba) aproximadamente un 55 %. La reducción gradual del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) debido a la adición de Nustendi a colestiramina puede disminuir debido a esta interacción (ver sección 4.2).

Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores

Estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* indican que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y forma glucurónida, no son sustratos de los transportadores de fármacos descritos habitualmente, con la excepción del glucurónido del ácido bempedoico, que es un sustrato de OAT3.

Probenecid

Probenecid, un inhibidor de la conjugación de glucurónido, se estudió para evaluar el posible efecto de estos inhibidores sobre la farmacocinética del ácido bempedoico. La administración de ácido bempedoico 180 mg con probenecid en estado estacionario produjo un aumento de 1,7 veces el AUC del ácido bempedoico y un aumento de 1,9 veces el AUC del metabolito activo del ácido bempedoico (ESP15228). Estas elevaciones no son clínicamente significativas y no afectan a las recomendaciones posológicas.

Efectos de los componentes individuales de Nustendi en otros medicamentos

Estatinas

Se evaluaron en ensayos clínicos las interacciones farmacocinéticas entre ácido bempedoico 180 mg y simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg. La administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 180 mg de ácido bempedoico en estado estacionario produjo un aumento de 2 veces la exposición al ácido de simvastatina. Se observaron elevaciones de

1,4 y 1,5 veces en el AUC de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina (administradas en dosis únicas) y/o de sus metabolitos principales cuando se administraron de manera concomitante con ácido bempedoico 180 mg. Se observaron elevaciones superiores cuando estas estatinas se administraron de manera concomitante con una dosis supraterapéutica de 240 mg de ácido bempedoico (ver sección 4.4).

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró ezetimiba de manera concomitante con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores

El ácido bempedoico y su glucurónido inhiben débilmente OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicamente significativas. La administración concomitante de Nustendi con medicamentos que son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3 (es decir, bosentán, fimasartán, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir y estatinas como atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina [ver sección 4.4]) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

El ácido bempedoico inhibe OAT2 *in vitro*, que puede ser el mecanismo responsable de las pequeñas elevaciones de la creatinina sérica y el ácido úrico (ver sección 4.8). La inhibición de OAT2 por el ácido bempedoico también puede potencialmente aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de OAT2. El ácido bempedoico también puede inhibir débilmente OAT3 a concentraciones clínicamente significativas.

Anticoagulantes

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce adultos varones sanos. Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización sobre un aumento del INR en pacientes que tomaron ezetimiba junto con warfarina o fluindiona.

Si se añade Nustendi a la warfarina, otros anticoagulantes de la cumarina o fluindiona, se debe vigilar debidamente el INR (ver sección 4.4).

Otras interacciones estudiadas

El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética del anticonceptivo oral noretisterona/etinilestradiol. En estudios de interacciones clínicas, ezetimiba no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel. El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina.

En estudios de interacciones clínicas, ezetimiba no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam, durante la administración concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Nustendi está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Nustendi en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con ácido bempedoico en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Dado que el ácido bempedoico reduce la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otros derivados del colesterol necesarios para el desarrollo normal del feto, Nustendi puede provocar daños

en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe suspender Nustendi antes de la concepción o en cuanto se conozca el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si el ácido bempedoico/metabolitos o ezetimiba/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que tomen Nustendi no deben amamantar a sus hijos. Nustendi está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Nustendi en la fertilidad humana. Sobre la base de estudios en animales, no cabe esperar un efecto en la reproducción o la fertilidad con Nustendi (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nustendi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir vehículos o usar máquinas, se debe tener en cuenta que se han comunicado mareos con el ácido bempedoico y con ezetimiba (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia con Nustendi fueron hiperuricemia (4,7 %) y estreñimiento (4,7 %).

En los estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria controlados con placebo (N = 3621) realizados con ácido bempedoico, el número de pacientes que recibieron ácido bempedoico y suspendieron el tratamiento fue mayor en comparación con los que recibieron placebo debido a espasmos musculares (0,7 % frente al 0,3 %), diarrea (0,5 % frente al <0,1 %), dolor en las extremidades (0,4 % frente a 0) y náuseas (0,3 % frente al 0,2 %), aunque las diferencias entre el ácido bempedoico y placebo no fueron significativas. El perfil de seguridad en el estudio de resultados cardiovasculares (CLEAR Outcomes) con ácido bempedoico (N = 13 965) fue consistente con el perfil de seguridad global descrito en los estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con Nustendi se presentan de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia en la Tabla 1. También se presenta cualquier reacción adversa adicional que se haya comunicado con el ácido bempedoico (basada en las tasas de incidencia de los estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria y en las tasas de incidencia ajustadas a la exposición del estudio CLEAR Outcomes) o con ezetimiba a fin de proporcionar un perfil de reacciones adversas más exhaustivo para Nustendi.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas	Categorías de frecuencia
Reacciones adversas con Nustendi		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Hemoglobina disminuida	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia ^a	Frecuentes
	Apetito disminuido	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Náuseas Boca seca Flatulencia Gastritis	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Prueba de función hepática aumentada ^b	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Espasmos musculares Mialgia Dolor en una extremidad Artralgia	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Creatinina en sangre elevada	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia	Frecuentes
Reacciones adversas adicionales con ácido bempedoico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Gota	Frecuentes
	Peso disminuido ^d	Poco frecuentes
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Tasa de filtración glomerular disminuida	Frecuentes
	Úrea en sangre elevada	Poco frecuentes
Reacciones adversas adicionales con ezetimiba		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones adversas	Categorías de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, como erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia ^c	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuentes
	Pancreatitis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa elevada Alanina aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada	Poco frecuentes
	Hepatitis Colelitiasis Colecistitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^c	Poco frecuentes
	Eritema multiforme	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Frecuentes
	Dolor de cuello Debilidad muscular ^c	Poco frecuentes
	Miopatía/rabdomiólisis	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico Dolor Edema periférico ^c	Poco frecuentes

- La hiperuricemia incluye hiperuricemia y ácido úrico aumentado.
- La prueba de función hepática aumentada incluye prueba de función hepática aumentada y prueba de función hepática anormal.
- Reacciones adversas con ezetimiba administrada de manera concomitante con una estatina.
- (Estudio CLEAR Outcomes) Únicamente se observó una disminución del peso en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) basal ≥ 30 kg/m², con una reducción media del peso corporal de -2,28 kg en el mes 36. La reducción media del peso corporal fue $\leq 0,5$ kg en los pacientes con un IMC basal de 25 a < 30 kg/m². El ácido bempedoico no se asoció a un cambio medio del peso corporal en los pacientes con un IMC basal < 25 kg/m².

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Ácido úrico en suero aumentado

Nustendi aumenta el ácido úrico en suero posiblemente debido a la inhibición del OAT2 tubular renal por el ácido bempedoico (ver sección 4.5). Se observó un aumento medio de 35,7 micromol/l (0,6 mg/dl) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales con Nustendi en la semana 12. Las elevaciones del ácido úrico en suero normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. No hubo informes de gota con Nustendi. En los estudios de hiperlipidemia primaria de fase 3 realizados con ácido

bempedoico, se comunicó gota en el 1,4 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CLEAR Outcomes, se observó un aumento medio de 47,6 micromol/l (0,8 mg/dl) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales en los pacientes tratados con ácido bempedoico en el mes 3, y también se comunicó gota con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ácido bempedoico (3,1 %) que en los pacientes tratados con placebo (2,1 %). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes que comunicaron gota tenían más posibilidades de presentar antecedentes de gota o niveles iniciales de ácido úrico por encima del LSN (ver sección 4.4).

Efectos en la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre

Nustendi aumenta la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Se observó un aumento medio de 1,8 micromol/l (0,02 mg/dl) en la creatinina sérica y un aumento medio de 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) en el BUN en comparación con los valores iniciales con Nustendi en la semana 12. Las elevaciones de la creatinina sérica y del BUN normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. Se observaron aumentos medios similares en la creatinina sérica (5,8 micromol/l [0,066 mg/dl]) y en el BUN (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) con ácido bempedoico en el estudio CLEAR Outcomes.

Las elevaciones observadas en la creatinina sérica pueden estar relacionadas con la inhibición del ácido bempedoico de la secreción tubular renal de creatinina dependiente del OAT2 (ver sección 4.5), lo que representa una interacción del sustrato endógeno con el fármaco, y no parece indicar un empeoramiento de la función renal. Se debe considerar este efecto al interpretar los cambios en el aclaramiento de creatinina estimado en pacientes en tratamiento con Nustendi, especialmente en pacientes con enfermedades o que reciban medicamentos que requieran una vigilancia del aclaramiento de creatinina estimado.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas (AST o ALT) de ≥ 3 veces el LSN en el 2,4 % de los pacientes tratados con Nustendi en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. En cuatro estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria realizados con ácido bempedoico, la incidencia de elevaciones ($\geq 3 \times$ LSN) de los niveles de transaminasas hepáticas (AST o ALT) fue del 0,7 % en los pacientes tratados con ácido bempedoico y del 0,3 % con placebo. En los ensayos clínicos de combinación controlados realizados con ezetimiba concomitantemente con una estatina, la incidencia de elevaciones consecutivas ($\geq 3 \times$ LSN) de los niveles de las transaminasas hepáticas fue del 1,3 % en los pacientes tratados con ezetimiba administrada con estatinas y del 0,4 % en los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. En el estudio CLEAR Outcomes, la incidencia de elevaciones $> 3 \times$ LSN de los niveles de transaminasas hepáticas también se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ácido bempedoico (1,6 %) que en los pacientes tratados con placebo (1,0 %). Las elevaciones de las transaminasas con el ácido bempedoico o ezetimiba no se asociaron a otras evidencias de alteración de la función hepática (ver sección 4.4).

Hemoglobina disminuida

En los estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria realizados con ácido bempedoico, se observó una disminución de la hemoglobina respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y $<$ límite inferior de la normalidad (LIN) en el 4,6 % de los pacientes del grupo de ácido bempedoico en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. Se comunicaron disminuciones de más de 50 g/l y $<$ LIN en la hemoglobina a tasas similares en los grupos de ácido bempedoico y placebo (0,2 % frente al 0,2 %, respectivamente). Las disminuciones de la hemoglobina normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. Entre los pacientes que presentaban valores iniciales normales de hemoglobina, el 1,4 % en el grupo de ácido bempedoico y el 0,4 % en el grupo de placebo presentaron valores de hemoglobina inferiores al LIN durante el tratamiento. En los estudios de fase 3 en hiperlipidemia primaria, se comunicó anemia en el 2,5 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 1,6 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CLEAR Outcomes, se observaron disminuciones similares de la hemoglobina, y también se comunicó anemia con mayor frecuencia en

los pacientes tratados con ácido bempedoico (4,7 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente e instaurar medidas de apoyo en caso necesario.

Ácido bempedoico

Se han administrado dosis de hasta 240 mg/día (1,3 veces la dosis recomendada aprobada) en ensayos clínicos sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. No se observaron efectos adversos en estudios en animales a exposiciones hasta 14 veces mayores que en los pacientes tratados con ácido bempedoico a 180 mg una vez al día.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba 50 mg/día a 15 personas sanas durante un máximo de 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días no produjo ningún aumento de la tasa de efectos adversos. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos en combinación con otros medicamentos, código ATC: C10BA10

Mecanismo de acción

Nustendi contiene ácido bempedoico y ezetimiba, dos compuestos reductores del C-LDL con mecanismos de acción complementarios. Reduce el C-LDL elevado mediante una inhibición doble de la síntesis de colesterol en el hígado y la absorción de colesterol en el intestino.

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) que reduce el C-LDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado. La ACL es una enzima secuencia arriba de la reductasa 3-hidróxido-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía de biosíntesis del colesterol. El ácido bempedoico requiere la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA. La ACSVL1 se expresa principalmente en el hígado y no en el músculo esquelético. La inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce una reducción de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad. Además, la inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce la supresión concomitante de la biosíntesis de los ácidos grasos hepáticos.

Ezetimiba

Ezetimiba disminuye el colesterol en la sangre, inhibiendo la absorción de colesterol por el intestino delgado. Está demostrado que la diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, Niemann-Pick C1 de tipo 1 (NPC1L1), que interviene en la captación intestinal del colesterol y de los

fitoesteroles. Ezetimiba está localizada en el borde ciliado del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, produciendo una reducción de la entrega de colesterol intestinal en el hígado.

Efectos farmacodinámicos

La administración de ácido bempedoico y ezetimiba en monoterapia y en combinación con otros medicamentos modificadores de los lípidos reduce el C-LDL, el colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (C no HDL), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol total (CT) en pacientes con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta. El ácido bempedoico disminuye la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con hiperlipidemia.

Debido a que los pacientes con diabetes presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los ensayos clínicos con ácido bempedoico incluyeron a pacientes con diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes, se observaron niveles inferiores de HbA1c en comparación con placebo (un promedio del 0,2 %). En pacientes sin diabetes, no se observó ninguna diferencia en el HbA1c entre el ácido bempedoico y el placebo y no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia.

Electrofisiología cardíaca

Se ha llevado a cabo un ensayo de QT con el ácido bempedoico. A una dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis aprobada recomendada), el ácido bempedoico no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente significativo.

No se ha evaluado el efecto de ezetimiba o del régimen combinado con ácido bempedoico/ezetimiba en el intervalo QT.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado que ezetimiba 10 mg reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares.

Eficacia clínica y seguridad en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

Se evaluó la eficacia de Nustendi en un análisis de sensibilidad de 301 pacientes que recibieron tratamiento en CLEAR Combo (estudio 1002-053). En este análisis se excluyeron todos los datos de 3 centros (81 pacientes) debido al incumplimiento sistemático de los pacientes con los cuatro tratamientos. El estudio fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, en grupos paralelos, de cuatro grupos y con 12 semanas de duración en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hiperlipidemia. Los pacientes aleatorizados en una proporción 2:2:2:1 recibieron Nustendi por vía oral a una dosis de 180 mg/10 mg al día (n = 86), ácido bempedoico 180 mg al día (n = 88), ezetimiba 10 mg al día (n = 86) o placebo una vez al día (n = 41) como tratamiento adyuvante a un tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada. El tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada podía incluir un régimen de estatinas que no consistiera en la administración diaria o ninguna estatina. Se estratificó a los pacientes por riesgo cardiovascular e intensidad de base de la estatina. Se excluyó del ensayo a los pacientes que recibían simvastatina 40 mg al día o más.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Globalmente, la edad media inicial era de 64 años (intervalo: 30 a 87 años), el 50 % tenía ≥ 65 años de edad, el 50 % eran mujeres, el 81 % eran blancos, el 17 % eran negros, el 1 % eran asiáticos y el 1 % era de otra raza. En el momento de la aleatorización, el 61 % de los pacientes de ácido bempedoico/ezetimiba, el 69 % de los pacientes de ácido bempedoico, el 63 % de los pacientes de ezetimiba y el 66 % de los pacientes de placebo estaba recibiendo tratamiento con estatinas; el 36 % de los pacientes de ácido bempedoico/ezetimiba, el 35 % de los pacientes de ácido bempedoico, el 29 % de los pacientes de ezetimiba y el 41 % de los pacientes con placebo estaban recibiendo un tratamiento de alta intensidad con estatinas. El C-LDL basal medio era 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). La mayoría de los pacientes (94 %) completaron el estudio.

Nustendi redujo significativamente el C-LDL entre los valores iniciales y la semana 12 en comparación con placebo (-38,0 %; IC del 95 %: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Los efectos reductores

del C-LDL máximos se observaron ya en la semana 4 y la eficacia se mantuvo durante todo el ensayo. Nustendi también redujo significativamente el C no-HDL, apo B y CT (ver Tabla 2).

Tabla 2: Efectos del tratamiento con Nustendi en los parámetros lipídicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular e hiperlipidemia que toman regímenes de estatinas de base (cambio porcentual medio entre el periodo inicial y la semana 12).

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Ácido bempedoico 180 mg n = 88	Ezetimiba 10 mg n = 86	Placebo n = 41
C-LDL, n	86	88	86	41
Media de MC (EE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
C no HDL, n	86	88	86	41
Media de MC (EE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Media de MC (EE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
CT, n	86	88	86	41
Media de MC (EE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteína B; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad, C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; MC = mínimos cuadrados; CT = colesterol total.

Estatina de base: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.

Administración de ácido bempedoico sobre la terapia de base con ezetimiba

CLEAR Tranquility (estudio 1002-048) fue un estudio de fase 3 en hiperlipidemia primaria, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que se evaluaba la eficacia del ácido bempedoico frente a placebo en la reducción del C-LDL cuando se añadía a ezetimiba en pacientes con C-LDL elevado que presentaban antecedentes de intolerancia a las estatinas y no podían tolerar más que la dosis inicial aprobada mínima de una estatina. El ensayo incluyó a 269 pacientes aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir ácido bempedoico (n = 181) o placebo (n = 88) como tratamiento adyuvante a ezetimiba 10 mg al día durante 12 semanas.

Globalmente, la edad media inicial era de 64 años (intervalo: 30 a 86 años), el 55 % tenía ≥ 65 años de edad, el 61 % eran mujeres, el 89 % eran blancos, el 8 % eran negros, el 2 % eran asiáticos y el 1 % era de otra raza. El C-LDL basal medio era de 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). En el momento de la aleatorización, el 33 % de los pacientes que recibían ácido bempedoico frente al 28 % de los que recibían placebo estaba recibiendo tratamiento con estatinas a dosis menores o iguales a las mínimas aprobadas. La administración de ácido bempedoico a pacientes que recibían tratamiento de base con ezetimiba redujo de manera significativa el C-LDL entre el periodo inicial y la semana 12 en comparación con placebo y ezetimiba ($p < 0,001$). La administración de ácido bempedoico con tratamiento de base con ezetimiba también redujo de manera significativa el C no-HDL, la apo B y el CT (ver Tabla 3).

Tabla 3: Efectos del tratamiento con ácido bempedoico en comparación con placebo en pacientes intolerantes a las estatinas que toman un tratamiento de base con ezetimiba (cambio porcentual medio entre el periodo inicial y la semana 12).

	CLEAR Tranquility (estudio 1002-048) (N = 269)	
	Ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg de base n = 181	Placebo + ezetimiba 10 mg de base n = 88
C-LDL ^a , n	175	82
Media de MC	-23,5	5,0
C-no-HDL ^a , n	175	82
Media de MC	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Media de MC	-14,6	4,7
CT ^a , n	176	82
Media de MC	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteína B; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad, C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; MC = mínimos cuadrados; CT = colesterol total.

Estatina de base: atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina.

a. El cambio porcentual respecto al periodo inicial se analizó utilizando un análisis de covarianza (ANCOVA) con los estratos de tratamiento y aleatorización como factores y los parámetros lipídicos basales como covariable.

Eficacia clínica y seguridad en la prevención de eventos cardiovasculares

CLEAR Outcomes (Estudio 1002-043) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y dirigido a eventos en 13 970 pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) establecida (70 %) o con alto riesgo de padecer ECV aterosclerótica (30 %). Los pacientes con ECV establecida tenían antecedentes documentados de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica sintomática y/o enfermedad aterosclerótica cerebrovascular. Se consideró que los pacientes sin ECV establecida presentaban un riesgo elevado de ECV al cumplir al menos uno de los siguientes criterios: (1) diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) en mujeres mayores de 65 años de edad o en hombres mayores de 60 años de edad, o (2) una puntuación de riesgo de Reynolds >30 % o una puntuación de riesgo de SCORE >7,5 % en 10 años, o (3) una puntuación de calcio arterial coronario >400 unidades Agatston en cualquier momento en el pasado. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir ácido bempedoico 180 mg al día (n = 6992) o placebo (n = 6978) solo o como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes de fondo que podían incluir dosis muy bajas de estatinas. En general, más del 95 % de los pacientes recibieron un seguimiento hasta el final del ensayo o la muerte, y menos del 1 % dejó de acudir al seguimiento. La mediana de duración del seguimiento fue de 3,4 años.

Al inicio del estudio, la media de edad era de 65,5 años, el 48 % eran mujeres y el 91 % eran de raza blanca. Las características basales adicionales seleccionadas incluían hipertensión (85 %), diabetes mellitus (46 %), prediabetes mellitus (42 %), tabaquismo activo (22 %), TFGe <60 ml/min por 1,73 m² (21 %) y un índice de masa corporal medio de 29,9 kg/m². La media basal de C-LDL era de 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Al inicio del estudio, el 41 % de los pacientes tomaba al menos un tratamiento modificador de los lípidos, incluida ezetimiba (12 %) y dosis muy bajas de estatinas (23 %).

El ácido bempedoico redujo significativamente el riesgo de la variable primaria compuesta de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE-4) que consistía en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria en un 13 % en comparación con placebo (*hazard ratio*: 0,87; IC del 95 %: 0,79; 0,96; p = 0,0037); y el riesgo de la variable secundaria clave compuesta MACE-3 (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) se redujo significativamente en un 15 % en comparación con placebo (*hazard ratio*: 0,85; IC del 95 %: 0,76; 0,96; p = 0,0058). El resultado de la variable primaria compuesta fue por lo general coherente en todos los subgrupos preespecificados (incluida la edad inicial, la raza, la etnia, el sexo, la categoría de C-LDL, el uso de estatinas, el uso de ezetimiba y la diabetes). La estimación puntual para el *hazard*

ratio de MACE-4 fue de 0,94 (IC del 95 %: 0,74; 1,20) en el subgrupo de pacientes que utilizaba ezetimiba al inicio del estudio. Para el subgrupo limitado de pacientes con uso de ezetimiba al inicio del estudio y con riesgo cardiovascular alto (n = 335), la reducción del C-LDL fue de -26,7 % (IC del 95%: -30,9 %; -22,4 %), pero no se pudo estimar la reducción del riesgo cardiovascular.

El impacto del ácido bempedoico en los componentes individuales de la variable primaria incluyó una reducción del 27 % en el riesgo de infarto de miocardio no mortal y una reducción del 19 % en el riesgo de revascularización coronaria en comparación con placebo. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del ictus no mortal y del riesgo de muerte cardiovascular en comparación con placebo. Los resultados de las variables primaria y secundarias clave de eficacia se muestran en la Tabla 4. Las estimaciones de la curva de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de la variable primaria MACE-4 y de la variable secundaria MACE-3 se muestran en las Figuras 1 y 2 siguientes. La incidencia acumulada de la variable primaria MACE-4 está separada por el mes 6.

Además, la diferencia entre el ácido bempedoico y placebo en el cambio porcentual medio del C-LDL desde el inicio hasta el mes 6 fue del -20 % (IC del 95 %: -21 %, -19 %).

Tabla 4: Efecto del ácido bempedoico en los eventos cardiovasculares mayores

Variable	Ácido bempedoico N = 6992	Placebo N = 6978	Ácido bempedoico frente a placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (IC del 95 %) Valor p ^b
Variable primaria compuesta			
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Componentes de la variable primaria			
Infarto de miocardio no mortal	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Revascularización coronaria	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Ictus no mortal	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Muerte cardiovascular	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Variables secundarias clave			
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Infarto de miocardio mortal y no mortal	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Revascularización coronaria	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013

Variable	Ácido bempedoico N = 6992	Placebo N = 6978	Ácido bempedoico frente a placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (IC del 95 %) Valor p ^b
Ictus mortal y no mortal	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

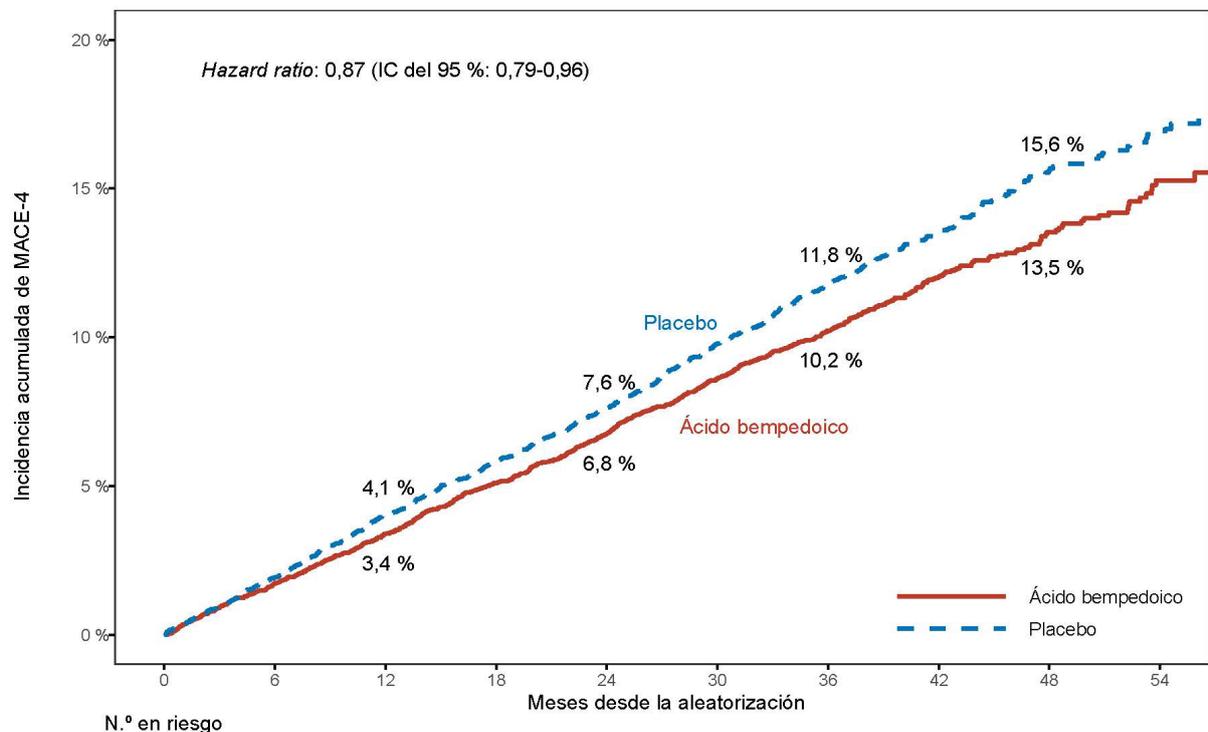
IC = intervalo de confianza; MACE = evento cardiovascular adverso mayor; NS = no significativo.

a. El *hazard ratio* y el IC del 95 % correspondiente se basaron en un modelo de riesgos proporcionales de Cox que ajustó el tratamiento como variable explicativa.

b. El valor *p* se basó en la prueba de log rank.

Nota: esta tabla también presenta el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cada uno de los componentes de MACE; los pacientes pueden estar incluidos en más de 1 categoría.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de MACE-4

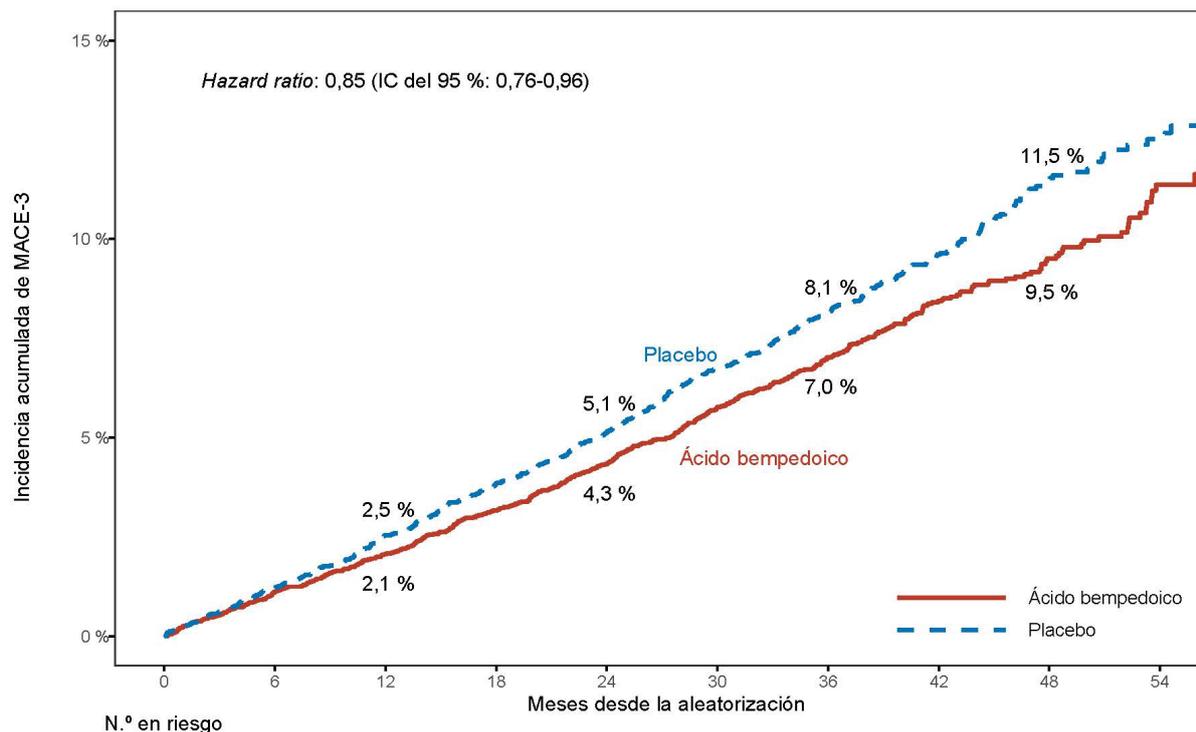


N.º en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Ácido bempedoico	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = evento cardiovascular adverso mayor.

Nota: MACE-4 se define como la variable compuesta de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de MACE-3



N.º en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Ácido bempedoico	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = evento cardiovascular adverso mayor.

Nota: MACE-3 se define como la variable compuesta de muerte CV, IM no mortal o ictus no mortal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Nustendi en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del colesterol elevado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nustendi

La biodisponibilidad de los comprimidos de ácido bempedoico/ezetimiba fue similar a la de los comprimidos individuales, administrados de manera concomitante. Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido bempedoico y su metabolito activo (ESP15228) fueron similares entre las formulaciones, pero los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ de ezetimiba y ezetimiba glucurónido fueron aproximadamente un 13 % y un 22 % inferiores, respectivamente, para ácido bempedoico/ezetimiba en relación con los comprimidos individuales, administrados de manera concomitante. Dado un grado global similar de exposición a ezetimiba y ezetimiba glucurónido (medido por el AUC), es poco probable que una $C_{m\acute{a}x}$ un 22 % inferior sea clínicamente significativa.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró de manera concomitante con ácido bempedoico. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ezetimiba total (ezetimiba y su forma glucurónida) y ezetimiba glucurónido aumentaron aproximadamente 1,6 y 1,8 veces, respectivamente, cuando se administró una dosis única de ezetimiba con ácido bempedoico en estado estacionario. Este incremento se debe probablemente a la inhibición de OATP1B1 por el ácido bempedoico, que produce una reducción de la captación hepática y posteriormente una

reducción de la eliminación de ezetimiba glucurónido. Los aumentos del AUC y de la $C_{m\acute{a}x}$ de ezetimiba fueron inferiores al 20 %.

Ácido bempedoico

Los datos farmacocinéticos indican que el ácido bempedoico se absorbe con una mediana del tiempo hasta la concentración máxima de 3,5 horas cuando se administra en comprimidos de 180 mg de Nustendi. Los parámetros farmacocinéticos del ácido bempedoico se presentan como la media (desviación estándar [DE]) salvo que se especifique lo contrario. El ácido bempedoico puede considerarse un profármaco que se activa intracelularmente por ACSVL1 a ETC-1002-CoA. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario tras la administración de dosis múltiples en pacientes con hipercolesterolemia fueron de 24,8 (6,9) microgramos/ml y de 348 (120) microgramos·h/ml, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario del ácido bempedoico fue generalmente lineal en un intervalo de 120 mg a 220 mg. No hubo cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética del ácido bempedoico tras la administración repetida a la dosis recomendada, y el estado estacionario del ácido bempedoico se logró tras 7 días. La tasa media de acumulación del ácido bempedoico fue de aproximadamente 2,3 veces.

Ezetimiba

Tras la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba glucurónido). La $C_{m\acute{a}x}$ media se produce entre 1 y 2 horas con ezetimiba glucurónido y 4 a 12 horas con ezetimiba. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba ya que el compuesto es virtualmente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección. Ezetimiba sufre un amplio ciclo enterohepático, y se pueden observar múltiples picos de ezetimiba.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de ácido bempedoico/ezetimiba con un desayuno rico en grasas y calorías en personas sanas, el AUC del ácido bempedoico y ezetimiba fue comparable al del estado en ayunas. En comparación con el estado en ayunas, el estado tras haber ingerido alimentos se tradujo en reducciones del 30 % y del 12 % en la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido bempedoico y de ezetimiba, respectivamente. En relación con el estado en ayunas, el estado tras haber ingerido alimentos se tradujo en reducciones del 12 % y del 42 % en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente, de ezetimiba glucurónido. No se considera que este efecto de los alimentos sea clínicamente significativo.

Distribución

Ácido bempedoico

El volumen aparente de distribución (V/F) del ácido bempedoico fue de 18 l. La unión a proteínas plasmáticas del ácido bempedoico, su glucurónido y su metabolito activo, ESP15228, fue del 99,3 %, 98,8 % y 99,2 %, respectivamente. El ácido bempedoico no se distribuye en los glóbulos rojos.

Ezetimiba

La unión de ezetimiba y de ezetimiba glucurónido a las proteínas plasmáticas humanas es del 99,7 % y del 88 % al 92 %, respectivamente.

Biotransformación

Ácido bempedoico

Los estudios de interacciones metabólicas *in vitro* indican que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y formas de glucurónido no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450, ni las inhiben o inducen.

La vía primaria de eliminación del ácido bempedoico es a través del metabolismo para formar acil glucurónido. El ácido bempedoico también se convierte de manera reversible a un metabolito activo (ESP15228) sobre la base de la actividad de la aldo-ceto reductasa observada *in vitro* del hígado humano. La relación del AUC plasmática media del metabolito/fármaco original para ESP15228 tras

la administración de dosis repetidas fue del 18 % y permaneció constante en el tiempo. Tanto el ácido bempedoico como el ESP15228 se convierten en conjugados de glucurónido inactivos *in vitro* por el UGT2B7. El ácido bempedoico, ESP15228 y sus formas conjugadas respectivas se detectaron en plasma, representando el ácido bempedoico la mayoría (46 %) del AUC_{0-48 h} y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30 %). ESP15228 y su glucurónido representaban el 10 % y el 11 % del AUC_{0-48 h} plasmática, respectivamente.

La C_{máx} y el AUC en estado estacionario del metabolito activo equipotente (ESP15228) del ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia fueron de 3,0 (1,4) microgramos/ml y de 54,1 (26,4) microgramos·h/ml, respectivamente. Es probable que el ESP15228 hiciera una leve contribución a la actividad clínica global del ácido bempedoico sobre la base de la exposición sistémica y las propiedades farmacocinéticas.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y los fármacos cuya metabolización por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa es conocida. Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación de glucurónidos (una reacción de fase II) con excreción biliar posterior. Se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (reacción de fase I) en todas las especies evaluadas. Ezetimiba y ezetimiba glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, y constituyen aproximadamente del 10 % al 20 % y del 80 % al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de reciclado enterohepático significativo.

Eliminación

Ácido bempedoico

La eliminación en estado estacionario (CL/F) del ácido bempedoico determinado a partir de un análisis FC poblacional en pacientes con hipercolesterolemia fue de 12,1 ml/min tras la administración una vez al día; la eliminación renal del ácido bempedoico inalterado representaba menos del 2 % de la eliminación total. La semivida media (DE) del ácido bempedoico en humanos fue de 19 (10) horas en estado estacionario.

Tras la administración oral de una dosis única de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), el 62,1 % de la dosis total (ácido bempedoico y sus metabolitos) se recuperó en orina, principalmente en forma de conjugado acil glucurónido del ácido bempedoico y el 25,4 % se recuperó en heces. Menos del 5 % de la dosis administrada se excretó en forma de ácido bempedoico no alterado en heces y orina combinadas.

Ezetimiba

Tras la administración oral de 14C-ezetimiba (20 mg) a personas, ezetimiba total (ezetimiba y ezetimiba glucurónido) representaba aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y en orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Al cabo de 48 horas, no había niveles detectables de radiactividad en el plasma. La semivida de ezetimiba y ezetimiba glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ácido bempedoico

La farmacocinética del ácido bempedoico se evaluó en un análisis FC poblacional realizado con los datos agrupados de todos los ensayos clínicos (n = 2261) para evaluar la función renal en el AUC en

estado estacionario del ácido bempedoico y en un estudio farmacocinético de dosis únicas en pacientes con diversos grados de función renal. En comparación con los pacientes con función renal normal, las exposiciones medias de ácido bempedoico fueron superiores en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en 1,4 veces (intervalo de predicción [IP] 90 %: 1,3; 1,4) y en 1,9 veces (IP 90 %: 1,7; 2,0), respectivamente (ver sección 4.4).

Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave; en un estudio de dosis únicas, el AUC del ácido bempedoico aumentó 2,4 veces en los pacientes (n = 5) con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) en comparación con los que tenían una función renal normal. Los estudios clínicos con Nustendi no incluyeron a los pacientes con ERT sometidos a diálisis (ver sección 4.4).

Ezetimiba

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n = 8; CrCl media ≤30 ml/min/1,73 m²), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con las personas sanas (n = 9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. Otro paciente en este estudio (sometido a trasplante renal y que recibía numerosos medicamentos, incluida ciclosporina) presentó una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

Insuficiencia hepática

No se recomienda Nustendi en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba.

Ácido bempedoico

La farmacocinética del ácido bempedoico y su metabolito (ESP15228) se estudió en pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) tras una dosis única (n = 8/grupo). En comparación con los pacientes con función hepática normal, la C_{máx} y el AUC medias del ácido bempedoico disminuyeron en un 11 % y un 22 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en un 14 % y un 16 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se espera que esto redunde en una menor eficacia. El ácido bempedoico no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Ezetimiba

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad hepática leve (Child-Pugh A), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en comparación con las personas sanas. En un estudio de dosis múltiples de 14 días de duración (10 mg diarios) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con las personas sanas.

Otras poblaciones especiales

Ácido bempedoico

De los 3621 pacientes tratados con ácido bempedoico en los estudios controlados con placebo, 2098 (58 %) eran >65 años. No se apreciaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

La farmacocinética del ácido bempedoico no se vio afectada por la edad, el género o la raza. El peso corporal fue una covariable estadísticamente significativa. El cuartil mínimo del peso corporal (<73 kg) estaba relacionado con una exposición aproximadamente un 30 % superior. El aumento de la exposición no fue clínicamente significativo y no se recomienda ajustar la dosis sobre la base del peso.

Ezetimiba

Edad avanzada

En un estudio de dosis múltiples con ezetimiba administrada a 10 mg una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron aproximadamente 2 veces mayores en

personas mayores sanas (≥ 65 años) en comparación con personas más jóvenes. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre las personas de edad avanzada y las personas jóvenes tratadas con ezetimiba.

Género

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente un 20 %) en mujeres que en hombres. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Nustendi

La administración concomitante de ácido bempedoico con dosis de ezetimiba en ratas a exposiciones totales sistémicas >50 veces la exposición clínica en humanos no alteró el perfil toxicológico ni del ácido bempedoico ni de ezetimiba. El ácido bempedoico en combinación con ezetimiba no alteró los efectos en el perfil de desarrollo embrionario del ácido bempedoico o ezetimiba.

Ácido bempedoico

En el conjunto estándar de estudios de genotoxicidad no se han identificado mutagenicidad ni clastogenicidad del ácido bempedoico. En estudios de carcinogenicidad de vida completa en roedores, el ácido bempedoico aumentó la incidencia de tumores hepatocelulares y foliculares de la glándula tiroidea en ratas macho y tumores hepatocelulares en ratones macho. Puesto que se trata de tumores frecuentes observados en ensayos biológicos de la vida completa de roedores y el mecanismo de tumorigénesis es secundario a la activación del PPAR alfa específico de roedores, no se considera que estos tumores puedan traducirse en un riesgo en humanos.

Se observaron un aumento del peso del hígado e hipertrofia hepatocelular únicamente en ratas, que remitieron parcialmente tras la recuperación durante un mes a ≥ 30 mg/kg/día o 4 veces la exposición en humanos a 180 mg. Se observaron cambios reversibles no adversos en los parámetros de laboratorio indicativos de estos efectos hepáticos, reducciones de los parámetros de glóbulos rojos y coagulación y aumentos en el nitrógeno ureico y la creatinina en ambas especies a las dosis toleradas. El NOAEL de la respuesta adversa en estudios crónicos fue de 10 mg/kg/día y 60 mg/kg/día asociados a exposiciones inferiores y 15 veces la exposición en humanos a 180 mg en ratas y monos, respectivamente.

El ácido bempedoico no fue teratógeno ni tóxico en embriones o fetos de conejas gestantes a dosis de hasta 80 mg/kg/día o 12 veces la exposición sistémica en humanos a 180 mg. Las ratas gestantes que recibieron ácido bempedoico a 10, 30 y 60 mg/kg/día durante la organogénesis presentaron un menor número de fetos viables y un menor peso corporal fetal a ≥ 30 mg/kg/día o 4 veces la exposición sistémica en humanos a 180 mg. Se observó un aumento de la incidencia de hallazgos en el esqueleto de los fetos (escápula y costillas dobladas) con todas las dosis, a exposiciones inferiores a la exposición sistémica en humanos a 180 mg. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, las ratas gestantes que recibieron ácido bempedoico a 5, 10, 20 y 30 mg/kg/día durante toda la gestación y la lactancia presentaron efectos adversos maternos a ≥ 20 mg/kg/día y reducciones en el número de crías vivas y supervivencia de las crías, el crecimiento de las crías y el aprendizaje y la memoria a ≥ 10 mg/kg/día, con exposiciones maternas a 10 mg/kg/día, menos que la exposición en humanos a 180 mg.

La administración de ácido bempedoico a ratas macho y hembra antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación en hembras produjo cambios en el ciclo estral, redujo el número de cuerpos lúteos y de implantaciones a ≥ 30 mg/kg/día, sin efectos en la fertilidad de los machos o las hembras o los parámetros del esperma a 60 mg/kg/día (4 y 9 veces la exposición sistémica en humanos a 180 mg, respectivamente).

Ezetimiba

En los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no se identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día), la concentración de colesterol en el conducto biliar cístico aumentó en un factor de 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observaron aumentos de la incidencia de coledolitiasis u otros efectos hepatobiliares. No se sabe cuál es la significancia de estos datos en humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

En estudios de administración concomitante con ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que habitualmente se relacionan con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con las estatinas en monoterapia. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. Las miopatías se produjeron en ratas solo tras la exposición a dosis que fueron varias veces mayores que la dosis terapéutica en humanos (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para las estatinas y 500 a 2000 veces el nivel del AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada en monoterapia o de manera concomitante con estatinas, no mostró potencial genotóxico. Las pruebas de carcinogenicidad de ezetimiba a largo plazo fueron negativas.

Ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho o hembra, ni se observó que fuera teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en las ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis múltiples de 1000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no fue teratógena en ratas. En conejas gestantes se observó un pequeño número de deformidades en el esqueleto (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba con lovastatina produjo efectos letales en el embrión.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico (grado tipo A)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Povidona (K30) (E1201)

Cubierta pelicular

Alcohol poli(vinílico) parcialmente hidrolizado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio de índigo carmín (E132)
Monocaprilocaprato de glicerol
Laurilsulfato de sodio (E487)
Laca de aluminio FCF azul brillante (E133)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de cloruro de polivinilo (PVC)/PCTFE/aluminio.
Tamaños de envases de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.
Blísteres unidosis precortados de cloruro de polivinilo (PVC)/PCTFE/aluminio.
Tamaños de envases de 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 comprimido recubierto con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Múnich
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1424/001 - 011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/03/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
ácido bempedoico / ezetimiba

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimido recubierto con película
50 x 1 comprimido recubierto con película
100 x 1 comprimido recubierto con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Múnich,
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1424/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/007 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/002 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/008 84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/004 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/005 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/006 100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/20/1424/009 10 x 1 comprimido recubierto con película
EU/1/20/1424/010 50 x 1 comprimido recubierto con película
EU/1/20/1424/011 100 x 1 comprimido recubierto con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Nustendi 180 mg/10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
ácido bempedoico / ezetimiba

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daiichi-Sankyo (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película ácido bempedoico/ezetimiba

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nustendi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nustendi
3. Cómo tomar Nustendi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nustendi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nustendi y para qué se utiliza

Qué es Nustendi y cómo actúa

Nustendi es un medicamento que reduce los niveles de colesterol “malo” (también denominado “colesterol LDL”), un tipo de grasa, en la sangre. Nustendi también puede ayudar a reducir el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles del colesterol malo.

Nustendi contiene dos principios activos que reducen el colesterol de dos maneras:

- el ácido bempedoico reduce la producción de colesterol en el hígado y aumenta la eliminación de colesterol LDL de la sangre;
- ezetimiba actúa en el intestino reduciendo la cantidad de colesterol absorbida de los alimentos.

Para qué se utiliza Nustendi

- Adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, que son enfermedades que producen niveles elevados de colesterol en la sangre. Se administra además de una dieta reductora del colesterol.
- Adultos con niveles elevados de colesterol en sangre que ya tienen una enfermedad cardiovascular o tienen otras afecciones que les exponen a un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares.

Nustendi se administra:

- si ha estado usando una estatina (como simvastatina, medicamento que se utiliza habitualmente para tratar el colesterol alto), junto con ezetimiba y no reduce su colesterol LDL suficientemente;
- si ha estado usando ezetimiba y no reduce su colesterol LDL suficientemente;

- para sustituir el ácido bempedoico y ezetimiba ha estado usando estos medicamentos en comprimidos separados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nustendi

No tome Nustendi

- si es alérgico al ácido bempedoico, a ezetimiba o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está embarazada;
- si está en periodo de lactancia;
- si toma más de 40 mg de simvastatina al día (otro medicamento que se usa para reducir el colesterol);
- con una estatina si tiene actualmente problemas de hígado.
- Nustendi contiene ezetimiba. Cuando Nustendi se administra junto con una estatina, debe leer toda la información relativa a ezetimiba en el prospecto de esa estatina específica.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Nustendi:

- si alguna vez ha tenido gota;
- si tiene problemas de riñón graves;
- si tiene problemas de hígado moderados o graves. No se recomienda Nustendi en este caso.

Su médico debe hacerle un análisis de sangre antes de que empiece a tomar Nustendi con una estatina. Se hace para comprobar cómo está funcionando su hígado.

Niños y adolescentes

No administre Nustendi a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado el uso de Nustendi en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Nustendi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes principios activos:

- Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina (usados para reducir el colesterol y conocidos como estatinas).
El riesgo de enfermedad muscular puede aumentar al tomar una estatina y Nustendi. Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular no explicables.
- Bosentán (usado para tratar una enfermedad llamada hipertensión arterial pulmonar).
- Fimasartán (usado para tratar la tensión arterial alta y la insuficiencia cardíaca).
- Asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (usados para tratar la hepatitis C).
- Fenofibrato (también usado para reducir el colesterol).
No se dispone de información sobre los efectos del uso de Nustendi con medicamentos que reducen el colesterol, denominados fibratos.
- Ciclosporina (con frecuencia usada en pacientes sometidos a trasplantes).
- Colestiramina (también usada para reducir el colesterol), porque afecta a la forma en que actúa la ezetimiba.
- Medicamentos para evitar los coágulos de sangre, como warfarina así como acenocumarol, fluindiona y fenprocumona.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada, tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada, ya que existe una posibilidad de que pueda dañar al feto. Si se quedase embarazada mientras esté tomando este medicamento, llame inmediatamente a su médico y deje de tomar Nustendi.

- **Embarazo**

Antes de iniciar el tratamiento, debe confirmar que no está embarazada y que está usando un anticonceptivo eficaz, según lo aconsejado por su médico. Si está usando la píldora y sufre un episodio de diarrea o vómitos que dure más de 2 días, debe usar un método anticonceptivo alternativo (p. ej., preservativos, diafragma) durante 7 días tras la resolución de los síntomas.

Si, después de haber iniciado el tratamiento con Nustendi, decide que le gustaría quedarse embarazada, informe a su médico, ya que tendrá que cambiar su tratamiento.

- **Lactancia**

No tome Nustendi si está en periodo de lactancia porque no se sabe si Nustendi pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Nustendi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Sin embargo, algunas personas se marean después de tomar Nustendi. Evite conducir o usar máquinas si piensa que su capacidad de reacción está disminuida.

Nustendi contiene lactosa y sodio.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Nustendi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido diario.

Si está tomando colestiramina, tome Nustendi al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de tomar colestiramina.

Trague el comprimido entero con comida o entre comidas.

Si toma más Nustendi del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar Nustendi

Si se da cuenta de que se ha olvidado:

- una dosis más tarde el mismo día, tome la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual al día siguiente.

- la dosis del día anterior, tome su comprimido a la hora habitual y no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Nustendi

No deje de tomar Nustendi sin el permiso de su médico, ya que su colesterol puede aumentar otra vez.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si tiene alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencias no conocidas):

- dolor o debilidad muscular
- color amarillento en la piel y los ojos, dolor abdominal, orina oscura, tobillos inflamados, disminución del apetito y sensación de cansancio, que podrían ser signos de problemas de hígado
- reacciones alérgicas, como erupción y urticaria; erupción de color rojo elevada, en ocasiones con lesiones en forma de diana (eritema multiforme)
- cálculos biliares o inflamación de la vesícula biliar (que puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos), inflamación del páncreas, con frecuencia con dolor abdominal intenso
- disminución de las plaquetas, que puede provocar hematomas/hemorragias (trombopenia)

Pueden aparecer otros efectos adversos con las siguientes frecuencias:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- disminución de la hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno)
- aumento de los niveles de ácido úrico en sangre, gota
- disminución del apetito
- mareos, dolor de cabeza
- tensión arterial alta
- tos
- estreñimiento, diarrea, dolor abdominal
- náuseas
- sequedad de boca
- hinchazón abdominal y gases, inflamación del revestimiento del estómago (gastritis)
- análisis de sangre que indican alteraciones en el hígado
- espasmos musculares, dolor muscular, dolor en los hombros, piernas o brazos, dolor de espalda, análisis de sangre que muestran un aumento de la creatina-cinasa (análisis de laboratorio de daño muscular), debilidad muscular, dolor en las articulaciones (artralgia)
- aumento de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre (análisis de laboratorio de la función renal)
- cansancio o debilidad no habituales
- disminución de la tasa de filtración glomerular (medida del funcionamiento de los riñones)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- sofocos
- dolor en la parte superior del estómago, ardor de estómago, indigestión
- picor
- hinchazón de las piernas o de las manos

- dolor de cuello, dolor de pecho, dolor
- pérdida de peso

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- sensación de hormigueo
- depresión
- falta de aliento

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nustendi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nustendi

- Los principios activos son ácido bempedoico y ezetimiba. Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba.
- Los demás componentes son:
 - lactosa monohidrato (ver final de la sección 2 “Nustendi contiene lactosa y sodio”)
 - celulosa microcristalina (E460)
 - carboximetilalmidón sódico (grado tipo A) (ver final de la sección 2 “Nustendi contiene lactosa y sodio”)
 - hidroxipropilcelulosa (E463)
 - estearato de magnesio (E470b)
 - sílice coloidal anhidra (E551)
 - laurilsulfato de sodio (E487) (ver final de la sección 2 “Nustendi contiene lactosa y sodio”)
 - povidona (K30) (E1201)
 - alcohol (poli)vinílico parcialmente hidrolizado (E1203), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), laca de aluminio de índigo carmín (E132), monocaprilocaprato de glicerol, laca de aluminio FCF azul brillante (E133)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son azul, ovalados, con la inscripción “818” en un lado y “ESP” en el otro lado. Tamaño del comprimido: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi se presenta en blísteres de plástico/aluminio en cajas de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película o en blísteres unidos en cajas de 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 comprimido recubierto con película.

Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Múnich
Alemania

Responsable de la fabricación

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.