

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

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.-

Comprimido azul, ovalado, recubierto con película-, 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

Nustendi está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica) 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).
- solo en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de C-LDL con ezetimiba en monoterapia,
- en pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba, en comprimidos independientes con o sin estatina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

La administración de Nustendi debe realizarse 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 debe limitarse 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 a 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 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 en estado terminal (ERET) 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 debe tomarse por vía oral con o sin alimento. Los comprimidos deben tragarse enteros.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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 el resumen de características del producto (RCP) o ficha técnica 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 rabdomiolisis 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 rabdomiolisis. La mayoría de los pacientes que sufrieron rabdomiolisis estaban tomando una estatina de manera concomitante con ezetimiba.

Debe vigilarse a los pacientes que recibieron Nustendi como terapia adyuvante a una estatina por si sufriesen reacciones adversas que estén asociadas con el uso de dosis elevadas de estatinas. Se informará a todos los pacientes que reciban Nustendi además de una estatina sobre el posible aumento del riesgo de miopatía y se les instará 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 considerará 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-fosfocinasa (CPK) > 10 veces por encima del límite superior normal (LSN), se suspenderá 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 escasas ocasiones con ácido bempedoico y tratamiento de base con simvastatina 40 mg. No deberán usarse 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 deberá suspenderse 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 > 3x 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 de referencia al continuar el tratamiento o tras la interrupción del mismo. En ensayos controlados de administración concomitante en pacientes que recibían ezetimiba con una estatina, se han observado elevaciones consecutivas de la transaminasa (> 3 x LSN). Se realizarán pruebas de función hepática al iniciar el tratamiento. El tratamiento con Nustendi deberá interrumpirse 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 $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), y no se ha estudiado el ácido bempedoico en pacientes con ERET 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, no se recomienda el tratamiento con Nustendi en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C) (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 haya recibido Nustendi y fenofibrato, está indicado realizar pruebas de la vesícula biliar y se suspenderá el tratamiento (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Ciclosporina

Se deberá tener precaución al iniciar Nustendi cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se vigilarán 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 vigilará adecuadamente el índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Se informará 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 raros problemas hereditarios de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 180 mg/10 mg recubierto con película (dosis diaria), es decir, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacológica farmacocinética 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). El fenofibrato puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, provocando coleditiasis. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar (ver sección 5.3). No puede descartarse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Nustendi.

Si se sospecha coleditiasis en un paciente que haya recibido Nustendi y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se considerará 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 la 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 la ezetimiba total que los controles paralelos que recibieron ezetimiba sola. En un estudio de dos períodos cruzados 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 la ezetimiba administrada de manera concomitante en la exposición a la ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar Nustendi cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se vigilarán 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 la ezetimiba total (ezetimiba más ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. La reducción gradual del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) debido a la adición de Nustendi a la colestiramina puede disminuir debido a esta interacción (ver sección 4.2).

Interacciones farmacológicas mediadas por transportador

Estudios *in vitro* de interacción farmacológica 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 (administrados en dosis únicas) o 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 supratérmica 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 transportador

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 vigilará debidamente el INR (ver sección 4.4).

Otras interacciones estudiadas

El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética del anticonceptivo oral noretindrona/etinil estradiol. En estudios de interacción clínica, la ezetimiba no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales etinil estradiol y levonorgestrel. El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la metformina.

En estudios de interacción clínica, la 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 reconozca el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces 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 la ezetimiba (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

En ensayos clínicos agrupados controlados con placebo realizados con ácido bempedoico, los pacientes que recibieron ácido bempedoico en comparación con placebo abandonaron el tratamiento en mayor medida 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.

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 ha presentado cualquier reacción adversa adicional que se haya comunicado con el ácido bempedoico o con la 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); 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 Reducción de la hemoglobina	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia ^a	Frecuentes
	Pérdida de apetito	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 Sequedad de boca Flatulencia Gastritis	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento en las pruebas de función hepática ^b	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Espasmos musculares Mialgia Dolor en las extremidades Artralgia	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	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
Trastornos hepato biliares	aspartato aminotransferasa elevada	Frecuentes
	alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la urea en sangre Reducción de la tasa de filtración glomerular	Poco frecuentes
Reacciones adversas adicionales con ezetimiba		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, como eccema, urticaria, anafilaxia y angioedema	Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias ^c	Desconocido
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuentes
	Pancreatitis	Desconocido
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa elevada Alanina Gamma-glutamyl transferasa elevada	Poco frecuentes
	Hepatitis Colelitiasis Colecistitis	Desconocido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^c	Poco frecuentes
	Eritema multiforme	Desconocido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	CPK elevada en sangre	Frecuentes
	Dolor de cuello Debilidad muscular ^c	Poco frecuentes
	Miopatía/rabdomiolisis	Desconocido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico Dolor Edema periférico ^c	Poco frecuentes

a. La hiperuricemia incluye hiperuricemia y aumento del ácido úrico.

b. Los aumentos en las pruebas de función hepática incluyen el aumento en las pruebas de función hepática y las anomalías en las pruebas de función hepática.

c. Reacciones adversas con ezetimiba administrada de manera concomitante con una estatina

Descripción de algunas reacciones adversas

Aumento del ácido úrico en suero

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 0,6 mg/dl (35,7 micromol/l) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales de referencia con Nustendi en

la semana 12. Las elevaciones del ácido úrico en suero normalmente se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento y volvieron a la normalidad tras la suspensión del tratamiento. No hubo informes de gota con Nustendi. En los ensayos agrupados controlados con placebo realizados con ácido bempedoico, se comunicó gota en el 1,4 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo. 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 BUN. Se observó un aumento medio de 0,02 mg/dl (1,8 micromol/l) en la creatinina sérica y un aumento medio de 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) en el BUN en comparación con los valores iniciales de referencia con Nustendi en la semana 12. Las elevaciones de la creatinina sérica y del BUN normalmente se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores de base tras la suspensión del tratamiento.

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. Debe considerarse 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 la transaminasa hepática (AST o ALT) de > 3 veces el LSN en el 2,4 % de los pacientes tratados con Nustendi en comparación con los pacientes tratados con placebo. En cuatro ensayos clínicos controlados realizados con ácido bempedoico, la incidencia de elevaciones (> 3 x LSN) de los niveles de transaminasa hepática (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 (> 3x LSN) de los niveles de 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. Las elevaciones de las transaminasas con el ácido bempedoico o la ezetimiba no se asociaron a otras evidencias de alteración de la función hepática (ver sección 4.4).

Reducción de la hemoglobina

En los ensayos clínicos agrupados controlados con placebo realizados con ácido bempedoico, se observó una reducción de la hemoglobina respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y < límite inferior de lo normal (LIN) en el 4,6 % de los pacientes del grupo de ácido bempedoico en comparación con el 1,9 % de los pacientes en el grupo de placebo. Se comunicaron reducciones 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 elevaciones de la hemoglobina normalmente se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores de base tras la suspensión del tratamiento. Entre los pacientes que presentaban valores normales de hemoglobina en el período inicial, 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. Se comunicó anemia en el 2,5 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y el 1,6 % de los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 tratarán los síntomas del paciente y se instaurarán medidas de apoyo cuando sea 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 3.000 mg/kg en perros.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: <no se ha asignado aún>, código ATC: <no se ha asignado aún.>

Mecanismo de acción

Nustendi contiene ácido bempedoico y ezetimiba, dos compuestos reductores del C-LDL con mecanismos de acción complementarios. Nustendi 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 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

La 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 esterol, Niemann-Pick C1 de tipo 1 (NPC1L1), que interviene en la captación intestinal del colesterol y de los fitoesteroles. La 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), apolipoproteína B (apo B) y el colesterol total (CT) en pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta.

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 a un grado clínicamente significativo.

No se ha evaluado el efecto de la ezetimiba o el régimen combinado con Nustendi en el intervalo QT.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado que la ezetimiba 10 mg reduce la frecuencia de episodios cardiovasculares. No se ha determinado el efecto del ácido bempedoico en la morbi-mortalidad cardiovascular.

Se evaluó la eficacia de Nustendi en un análisis de sensibilidad de 301 pacientes que recibieron tratamiento en el 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 una terapia máxima tolerada con estatinas. La terapia máxima tolerada con estatinas 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 con 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 % tenían ≥ 65 años de edad, el 50 % eran mujeres, el 81 % blancos, el 17 % negros, el 1 % asiáticos y el 1 % otros. En el momento de la aleatorización, el 61 % de los pacientes que recibían Nustendi, el 69 % de los pacientes a los que se administraba ácido bempedoico, el 63 % de los pacientes de ezetimiba y el 66 % de los pacientes de placebo estaban recibiendo terapia con estatinas; el 36 % de los pacientes de Nustendi, 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 una terapia de alta intensidad con estatinas. El C-LDL basal medio era 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). 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 máximo 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: Los efectos del tratamiento con Nustendi en los parámetros lipídicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular e hiperlipemia con regímenes de estatinas de base (% medio de cambio entre el período 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; IC=intervalo de confianza; 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

El estudio 1002-048 fue un ensayo 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 de partida 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 terapia 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 % tenían ≥ 65 años de edad, el 61 % eran mujeres, el 89 % blancos, el 8 % negros, el 2 % asiáticos y el 1 % otros. El C-LDL basal medio era 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). En el momento de la aleatorización, el 33 % de los pacientes que recibían ácido bempedoico frente al 28 % de los que recibían placebo estaban recibiendo terapia con estatinas a dosis menores o iguales a las mínimas aprobadas. La administración de ácido bempedoico a pacientes que recibían terapia de base con ezetimiba redujo de manera significativa el C-LDL entre el período inicial y la semana 12 en comparación con placebo y ezetimiba ($p < 0,001$). La administración de ácido bempedoico con terapia de base con ezetimiba también redujo de manera significativa el C no-HDL, apo B y CT (ver la Tabla 3).

Tabla 3: Efectos del tratamiento con ácido bempedoico en comparación con placebo en pacientes intolerantes a la estatina sobre una terapia de base con ezetimiba (porcentaje medio de cambio entre el período inicial y la semana 12).

	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; IC=intervalo de confianza; 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 porcentaje de variación de la base de referencia se analizó utilizando un análisis de covarianza (ANCOVA) con los estratos de tratamiento y aleatorización como factores y los parámetros lipídicos basales como covariable.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Nustendi en todos los subgrupos 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 Nustendi 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 Nustendi 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 administraba de manera concomitante con el ácido bempedoico. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la ezetimiba total (ezetimiba y su forma glucurónido) y ezetimiba glucurónido aumentaron aproximadamente 1,6 y 1,8 veces, respectivamente, cuando se administraba una dosis única de ezetimiba con el 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 absorbía con una mediana del tiempo hasta la concentración máxima de 3,5 horas cuando se administraba 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 $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC tras la administración de dosis múltiples en pacientes con hipercolesterolemia fueron 24,8 (6,9) microgramos/ml y 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, la ezetimiba se absorbió rápidamente y se conjugó ampliamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La $C_{m\acute{a}x}$ media se produjo entre 1 y 2 horas con ezetimiba-glucurónido y 4 a 12 horas con ezetimiba. No puede determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba ya que el compuesto es virtualmente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección. La ezetimiba sufre un amplio ciclo enterohepático, pueden observarse múltiples picos de ezetimiba.

Efecto de la comida

Tras la administración de Nustendi 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 la ezetimiba, respectivamente. En relación con el estado en ayunas, el estado tras haber ingerido alimento 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 la comida 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 divide en glóbulos rojos.

Ezetimiba

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

Biotransformación

Ácido bempedoico

Los estudios de interacción metabólica *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 del 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 metabolito/fármaco original del AUC plasmática media de ESP15288 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_{0-48h} y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30 %). ESP15228 y su glucurónido representaban el 10 % y el 11 % del AUC_{0-48h} plasmática, respectivamente.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario del metabolito activo equipotente (ESP15228) del ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia fueron 3,0 (1,4) microgramos/ml y 54,1 (26,4) microgramos-h/ml, respectivamente. Es probable que el ESP15228 haga un 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 la ezetimiba no induce enzimas que metabolicen el fármaco 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 el 10 % al 20 % y el 80 % al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como la 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 de la población 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 combinado.

Ezetimiba

Tras la administración oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a personas, la ezetimiba total (ezetimiba y ezetimiba-glucurónido) representaba aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y en orina, respectivamente, durante un período de recogida de 10 días. Al cabo de 48 horas, no había niveles detectables de radioactividad 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 de población realizado en 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 1,4 veces (PI 90 %: 1,3, 1,4) y 1,9 veces (90 % PI: 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 ERET 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), la AUC media de la ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con las personas sanas (n=9). Este resultado no se consideró clínicamente significativo. Otro paciente en este estudio (sometido a trasplante renal y que recibía numerosos medicamentos, incluida la ciclosporina) presentó una exposición 12 veces mayor a la 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} media y el AUC 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 los 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), la media del AUC de la 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), la media del AUC de la 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 3.621 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 la ezetimiba total fueron aproximadamente 2 veces mayores en personas 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 la 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 la ezetimiba. El ácido bempedoico en combinación con la ezetimiba no alteró los efectos en el perfil de desarrollo embrio-fetal del ácido bempedoico o la 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 entera 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 a un riesgo en humanos.

Se observaron un aumento del peso del hígado e hipertrofia hepatocelular únicamente en ratas solo, que remitieron parcialmente tras la recuperación de 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 observaciones 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 pre y post-natal, 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 los implantes 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 la 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 colelitiasis u otros efectos hepatobiliares. No se sabe cuál es la significancia de estos datos en humanos. No puede descartarse 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 la terapia con administración 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 genotoxicidad. Las pruebas de carcinogenicidad de ezetimiba a largo plazo fueron negativas.

La ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho o hembra, ni se observó que fuera teratogénica en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. La ezetimiba cruzaba 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 teratogénica 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)
Hidroxipropil celulosa (E463)
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Povidona (K30) (E1201)

Cubierta pelicular

Poli(vinil alcohol) hidrolizado parcialmente (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio de índigo carmín (E132)
Glicerol monocaprilcaprato
Laurilsulfato de sodio (E487)
Laca de aluminio FCG azul brillante (E133)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

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

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 RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO 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
Germany

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
REINO UNIDO

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Los requisitos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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 presentará el primer informe periódico de seguridad correspondiente a este producto en el plazo de seis meses desde su autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El 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

Lea el prospecto antes de usar.
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 el 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
EU/1/20/1424/007 14 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/002 28 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/003 30 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/008 84 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/004 90 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/005 98 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/006 100 comprimidos recubiertos
EU/1/20/1424/009 10 x 1 comprimido recubierto
EU/1/20/1424/010 50 x 1 comprimido recubierto
EU/1/20/1424/011 100 x 1 comprimido recubierto

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 Europe GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Nustendi 180 mg/10 mg comprimido recubierto 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 cualquier tipo de efecto adverso, 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 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;
- la ezetimiba actúa en el intestino reduciendo la cantidad de colesterol absorbida de los alimentos.

Para qué se utiliza Nustendi

Nustendi se administra a 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.

Nustendi se administra:

- si ha estado usando una estatina (como simvastatina, medicamento que se utiliza habitualmente para tratar el colesterol elevado), 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 la 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, la 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 en el hígado.
- Nustendi contiene ezetimiba. Cuando Nustendi se administra junto con una estatina, debe leer toda la información relativa a la 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 renales graves;
- si tiene problemas hepáticos moderados o graves. No se recomienda Nustendi en este caso.

Su médico le hará 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.

Uso de Nustendi con otros medicamentos

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 presión arterial elevada 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 las coágulos de sangre, como warfarina así como acenocumarol, fluidiona 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 estar usando un anticonceptivo eficaz, como le aconseje 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 período de lactancia porque no se sabe si Nustendi entra en la leche.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, 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 nota que ha olvidado:

- una dosis tarde un día, tome la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual del día siguiente.
- la dosis del día anterior, tome su comprimido a la hora habitual y no compense 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 secundarios (frecuencias no conocidas):

- dolor o debilidad muscular
- color amarillento en la piel y los ojos, dolor abdominal, orina oscura, tobillos inflamados, reducción del apetito y sensación de cansancio, que podrían ser signos de problemas en el hígado
- reacciones alérgicas, como eccema y urticaria; eccema de color rojo intenso, en ocasiones con lesiones de 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 grave
- reducción 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)
- reducción 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, cefalea
- 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 (prueba analítica de daño muscular), debilidad muscular, dolor en las articulaciones (artralgia)
- aumento de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre (pruebas analíticas de función hepática)
- cansancio o debilidad no habituales

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

- sofocos
- dolor en la parte superior del estómago, ardor de estómago, indigestión
- picor
- inflamación de las piernas o de las manos
- dolor de cuello, dolor torácico, dolor
- reducción de la tasa de filtración glomerular (medida del funcionamiento de los riñones)

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

- sensación de hormigueo
- depresión
- disnea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de 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 el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna condición 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 fin de la sección 2 'Nustendi contiene lactosa y sodio')
 - celulosa microcristalina (E460)
 - almidón glicolato de sodio (grado tipo A) (ver fin de la sección 2 'Nustendi contiene lactosa y sodio')
 - hidroxipropil celulosa (E463)
 - estearato de magnesio (E470b)
 - sílice coloidal anhidra (E551)
 - lauril sulfato sódico (E487) (ver fin de la sección 2 'Nustendi contiene lactosa y sodio')
 - povidona (K30) (E1201)
 - poli(vinil alcohol) parcialmente hidrolizado (E1203), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), laca de aluminio de índigo carmín (E132), glicerol monocaprilocaprato, 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 envases de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película o en blísteres unidos en envases de 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 comprimidos recubiertos 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

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
REINO UNIDO

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

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

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +45 (0) 33 68 19 99

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 800 028 5122

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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>.