ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nilemdo 180 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de ácido bempedoico.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 180 mg contém 28,5 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, oval, com cerca de 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm, com a gravação "180" num lado e "ESP" no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista

Nilemdo é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas redutoras dos lípidos em doentes que não conseguem alcançar valores alvo de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) com a dose máxima tolerada de uma estatina (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4) ou,
- isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas redutoras dos lípidos em doentes intolerantes a estatinas, ou para quem as estatinas sejam contraindicadas.

Doença cardiovascular

Nilemdo é indicado em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou com risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica, para reduzir o risco cardiovascular diminuindo os níveis de LDL-C, como adjuvante para a correção de outros fatores de risco:

- em doentes com uma dose máxima tolerada de uma estatina com ou sem ezetimiba ou,
- isoladamente ou em combinação com ezetimiba em doentes intolerantes a estatinas, ou para quem as estatinas sejam contraindicadas.

Para resultados de estudos relativamente aos efeitos sobre o LDL-C, acontecimentos cardiovasculares e as populações estudadas, ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Nilemdo é um comprimido revestido por película de 180 mg, tomado uma vez por dia.

Terapêutica concomitante com sinvastatina
Quando Nilemdo é coadministrado com sinvastatina, a dose de sinvastatina deve ser limitada a 20 mg por dia (ou 40 mg por dia para os doentes com hipercolesterolemia grave e elevado risco de complicações cardiovasculares, que não tenham alcançado os seus objetivos de tratamento com doses mais baixas e quando se espera que os benefícios superem os potenciais riscos) (ver secções 4.4 e 4.5).

Populações especiais

Doentes idosos
Não é necessário um ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal
Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (definido como uma taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2) são limitados, e os doentes com doença renal terminal (DRT) a fazerem diálise não foram estudados. Poderá justificar-se uma monitorização adicional para despiste de reações adversas quando Nilemdo é administrado a estes doentes (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático
Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Deve ser considerada a realização de testes periódicos da função hepática em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Nilemdo em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Cada comprimido revestido por película deve ser tomado por via oral, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Utilização concomitante com sinvastatina > 40 mg por dia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco potencial de miopatia com utilização concomitante de estatinas

O ácido bempedoico aumenta as concentrações plasmáticas das estatinas (ver secção 4.5). Os doentes que estejam a receber Nilemdo como terapêutica adjuvante a uma estatina devem ser monitorizados para despistar reações adversas associadas ao uso de doses elevadas de estatinas. Ocasionalmente, as estatinas provocam miopatia. Em casos raros, a miopatia pode assumir a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda, como consequência de mioglobinúria, podendo ser fatal. Todos os doentes que estejam a receber Nilemdo para além de uma estatina devem ser informados sobre o potencial risco acrescido de miopatia e instruídos a comunicarem imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicadas. Se esses sintomas ocorrerem enquanto um doente estiver a receber tratamento com Nilemdo e uma estatina, deve ser considerada uma redução da dose máxima da mesma estatina ou uma estatina alternativa, ou a descontinuação de Nilemdo e iniciação de

uma terapêutica alternativa redutora dos lípidos, sob estreita monitorização dos níveis lipídicos e das reações adversas. Se a miopatia for confirmada por um nível de creatina fosfoquinase (CPK) > 10× limite superior normal (LSN), Nilemdo e qualquer estatina que o doente estiver a tomar concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados.

Foram comunicados casos raros de miosite com um nível de CPK > 10× LSN com ácido bempedoico e terapêutica de base com sinvastatina 40 mg. Não devem ser utilizadas doses de sinvastatina > 40 mg com Nilemdo (ver secções 4.2 e 4.3).

Aumento do ácido úrico sérico

O ácido bempedoico pode aumentar o nível de ácido úrico sérico devido à inibição do OAT2 nos túbulos renais e pode causar ou exacerbar a hiperuricemia e precipitar gota em doentes com antecedentes clínicos de gota ou predisposição para gota (ver secção 4.8). O tratamento com Nilemdo deve ser descontinuado caso surja hiperuricemia acompanhada de sintomas de gota.

Aumento das enzimas hepáticas

Em ensaios clínicos, foram comunicadas elevações > 3× LSN das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) com ácido bempedoico. Estas elevações foram assintomáticas e não estavam associadas a elevações ≥ 2× LSN da bilirrubina nem a colestase e regressaram aos valores basais com a continuidade do tratamento ou após descontinuação da terapêutica. Devem ser realizados testes da função hepática no início da terapêutica. O tratamento com Nilemdo deve ser descontinuado caso persista um aumento das transaminases de > 3× LSN (ver secção 4.8).

Compromisso renal

A experiência com ácido bempedoico em doentes com compromisso renal grave (definido como uma TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) é limitada, e os doentes com DRT a fazerem diálise não foram estudados (ver secção 5.2). Quando Nilemdo é administrado nestes doentes, poderá justificar-se uma monitorização adicional para despiste de reações adversas.

Compromisso hepático

Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2). Deve ser considerada a realização de testes periódicos da função hepática em doentes com compromisso hepático grave.

Medidas contracetivas em mulheres com potencial para engravidar

Antes de se iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser fornecido aconselhamento apropriado sobre métodos contracetivos eficazes, e deve iniciar-se contraceção eficaz. As doentes que estejam a tomar contracetivos orais à base de estrogénios devem ser aconselhadas sobre possíveis perdas de eficácia devido a diarreia e/ou vómitos. As doentes devem ser aconselhadas a contactarem o seu médico imediatamente e a parar o tratamento se estiverem a planear uma gravidez ou se engravidarem (ver secção 4.6).

Excipientes

Nilemdo contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película de 180 mg (dose diária) ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no ácido bempedoico

Interações medicamentosas mediadas por transportadores
Estudos de interação medicamentosa *in vitro* sugerem que o ácido bempedoico, bem como o seu metabolito ativo e a sua forma de glucuronido, não são substratos dos transportadores de medicamentos comumente caracterizados, com a exceção do glucuronido do ácido bempedoico que é um substrato do OAT3.

Probenecida
A probenecida, um inibidor da conjugação glucurónica, foi estudada para avaliar o potencial efeito destes inibidores na farmacocinética do ácido bempedoico. A administração de ácido bempedoico 180 mg com probenecida no estado estacionário resultou num aumento de 1,7 vezes da área sob a curva (AUC) do ácido bempedoico e num aumento de 1,9 vezes da AUC do metabolito ativo do ácido bempedoico (ESP15228). Estas elevações não são clinicamente significativas e não afetam as recomendações posológicas.

Efeitos do ácido bempedoico noutros medicamentos

Estatinas
As interações farmacocinéticas entre o ácido bempedoico 180 mg e a sinvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg foram avaliadas em ensaios clínicos. A administração de uma dose única de sinvastatina 40 mg com ácido bempedoico 180 mg, no estado estacionário, resultou num aumento de 2 vezes na exposição ao ácido de sinvastatina. Foram observadas elevações de 1,4 vezes a 1,5 vezes da AUC da atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina (administradas como doses únicas) e/ou dos seus principais metabolitos quando estas foram coadministradas com ácido bempedoico 180 mg. Foram observadas elevações superiores quando estas estatinas foram coadministradas com uma dose supraterapêutica de 240 mg de ácido bempedoico (ver secção 4.4).

Interações medicamentosas mediadas por transportadores
O ácido bempedoico e o respetivo glucuronido inibem fracamente o OATP1B1 e o OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes. A coadministração de ácido bempedoico com medicamentos que são substratos do OATP1B1 ou do OATP1B3 (ou seja, bosentano, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, e estatinas como a atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina e sinvastatina [ver secção 4.4]) pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

O ácido bempedoico inibe o OAT2 *in vitro*, que poderá ser o mecanismo responsável por pequenas elevações nos níveis séricos da creatinina e do ácido úrico (ver secção 4.8). A inibição do OAT2 pelo ácido bempedoico também poderá potencialmente aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que sejam substratos do OAT2. O ácido bempedoico também pode inibir fracamente o OAT3 em concentrações clinicamente relevantes.

Ezetimiba
A AUC e a concentração sérica máxima (C_{max}) da ezetimiba total (ezetimiba e a sua forma de glucuronido) e do glucuronido de ezetimiba aumentaram cerca de 1,6 e 1,8 vezes, respetivamente, quando uma dose única de ezetimiba foi tomada com ácido bempedoico no estado estacionário. É provável que este aumento se deva à inibição do OATP1B1 pelo ácido bempedoico, o que resulta na diminuição da absorção hepática e na posterior diminuição da eliminação do glucuronido de ezetimiba. Os aumentos verificados na AUC e na C_{max} para a ezetimiba foram inferiores a 20%. Estas elevações não são clinicamente significativas e não afetam as recomendações posológicas.

Outras interações estudadas
O ácido bempedoico não teve qualquer efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina ou na farmacocinética do contracetivo oral noretindrona/etinilestradiol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Nilemdo é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Os dados sobre a utilização de ácido bempedoico em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais com ácido bempedoico revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Dado que o ácido bempedoico diminui a síntese do colesterol e possivelmente a síntese de outros derivados do colesterol necessários a um desenvolvimento normal do feto, Nilemdo pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Nilemdo deve ser descontinuado antes da conceção ou assim que a gravidez for planeada ou reconhecida (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se o ácido bempedoico/metabolitos são excretados no leite humano. Dada a possibilidade de ocorrerem reações adversas graves, as mulheres que estejam a tomar Nilemdo não devem amamentar os seus bebés. Nilemdo é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de Nilemdo na fertilidade humana. Com base em estudos realizados em animais, não se espera que ocorram efeitos na reprodução ou fertilidade com Nilemdo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nilemdo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com o ácido bempedoico durante os ensaios de referência foram hiperuricemia (3,8%), dor nas extremidades (3,1%), anemia (2,5%) e gota (1,4%). Um número superior de doentes a tomar ácido bempedoico comparativamente com o placebo descontinuaram o tratamento devido a espasmos musculares (0,7% *versus* 0,3%), diarreia (0,5% *versus* < 0,1%), dor nas extremidades (0,4% *versus* 0), e náuseas (0,3% *versus* 0,2%), apesar de as diferenças entre o ácido bempedoico e o placebo não serem significativas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com o ácido bempedoico, com base nas taxas de incidência dos estudos de hiperlipidemia primária de fase III e nas taxas de incidência ajustadas à exposição do estudo CLEAR Outcomes, estão apresentadas na tabela 1 por classes de sistemas de órgãos e por frequência.

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raras (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raras (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Reações adversas	Categorias de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Frequente
	Diminuição do nível de hemoglobina	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Gota	Frequente
	Hiperuricemia[a]	Frequente
	Diminuição do peso[b]	Pouco frequente
Afeções hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Frequente
	Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequente
	Aumento dos testes da função hepática	Pouco frequente
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Frequente
Doenças renais e urinárias	Diminuição da taxa de filtração glomerular	Frequente
	Aumento da creatinina no sangue	Pouco frequente
	Aumento da ureia no sangue	Pouco frequente

a. Hiperuricemia inclui hiperuricemia e aumento do ácido úrico no sangue
b. (Estudo CLEAR Outcomes) Foi observada uma diminuição do peso apenas em doentes com um índice de massa corporal (IMC) no início do estudo ≥ 30 kg/m^2, com uma redução média do peso corporal de -2,28 kg no mês 36. A redução média do peso corporal foi ≤ 0,5 kg em doentes com um IMC no início do estudo de 25 a < 30 kg/m^2. O ácido bempedoico não foi associado a uma alteração média do peso corporal em doentes com um IMC no início do estudo < 25 kg/m^2

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevação das enzimas hepáticas
Foram comunicados aumentos nos níveis das transaminases séricas (AST e/ou ALT) com ácido bempedoico. Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, a incidência das elevações (≥ 3× LSN) nos níveis das transaminases hepáticas foi de 0,7% para os doentes tratados com ácido bempedoico e de 0,3% para os doentes tratados com placebo. No estudo CLEAR Outcomes, a incidência de elevações ≥ 3× LSN nos níveis das transaminases hepáticas também ocorreu mais frequentemente nos doentes tratados com ácido bempedoico (1,6%) em comparação com os doentes tratados com placebo (1,0%). Estas elevações das transaminases não estavam associadas a outras evidências de disfunção hepática (ver secção 4.4).

Aumento do ácido úrico sérico
Em ensaios clínicos com ácido bempedoico foram observados aumentos do ácido úrico sérico, possivelmente relacionados com a inibição do OAT2 dos túbulos renais (ver secção 4.5). Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, foi observado um aumento médio de 47,6 micromoles/l (0,8 mg/dl) no ácido úrico com o ácido bempedoico na semana 12, em comparação com os valores basais. As elevações do ácido úrico sérico ocorreram, normalmente, nas primeiras 4 semanas de tratamento e voltaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento. Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, foram notificados casos de gota em 1,4% dos doentes tratados com ácido bempedoico e em 0,4% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). No estudo CLEAR Outcomes, foi observado um aumento médio de 47,6 micromoles/l (0,8 mg/dl) no ácido úrico em comparação com os valores basais nos doentes tratados com o ácido bempedoico no mês 3, e foram também notificados mais frequentemente casos de gota nos doentes tratados com ácido bempedoico (3,1%) em comparação com os doentes tratados com placebo (2,1%). Em ambos os grupos de tratamento, os doentes que comunicaram a ocorrência de gota tinham mais probabilidade de ter antecedentes clínicos de gota e/ou níveis basais de ácido úrico acima do LSN.

Efeitos na creatinina sérica e no azoto ureico no sangue
Foi demonstrado que o ácido bempedoico aumenta a creatinina sérica e o azoto ureico no sangue (BUN). Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, foi observado um aumento médio de 4,4 micromoles/l (0,05 mg/dl) na creatinina sérica e um aumento médio de 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) no BUN com o ácido bempedoico na semana 12, em comparação com os valores basais. As elevações da creatinina sérica e do BUN ocorreram normalmente nas primeiras 4 semanas de tratamento, permaneceram estáveis, e voltaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento. Foram observados aumentos médios similares na creatinina sérica (5,8 micromoles/l [0,066 mg/dl]) e no BUN (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) com o ácido bempedoico no estudo CLEAR Outcomes.

As elevações observadas na creatinina sérica poderão estar associadas à inibição, pelo ácido bempedoico, da secreção de creatinina pelos túbulos renais, dependente do OAT2 (ver secção 4.5), representando uma interação fármaco/substrato endógeno, e não parecem indicar um agravamento da função renal. Este efeito deve ser considerado quando se interpretam as variações na depuração estimada da creatinina em doentes tratados com Nilemdo, sobretudo nos doentes com condições médicas ou que estejam a receber medicamentos que exijam a monitorização da depuração estimada da creatinina.

Diminuição da hemoglobina
Foram observadas diminuições da hemoglobina em ensaios clínicos com ácido bempedoico. Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, foi observada uma diminuição da hemoglobina, face aos valores basais, de ≥ 20 g/l e < limite inferior do normal (LIN) em 4,6% dos doentes do grupo do ácido bempedoico, em comparação com 1,9% dos doentes do grupo do placebo. Foram comunicadas taxas semelhantes de diminuições da hemoglobina superiores a 50 g/l e < LIN nos grupos do ácido bempedoico e do placebo (0,2% *versus* 0,2%, respetivamente). As diminuições da hemoglobina ocorreram normalmente nas primeiras 4 semanas de tratamento e voltaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento. Entre os doentes com valores normais de hemoglobina no início do estudo, 1,4% do grupo do ácido bempedoico e 0,4% do grupo do placebo apresentaram valores da hemoglobina abaixo do LIN durante o tratamento. Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, foram notificados casos de anemia em 2,5% dos doentes tratados com ácido bempedoico e em 1,6% dos doentes tratados com placebo. No estudo CLEAR Outcomes, foram observadas diminuições similares na hemoglobina e foram também notificados mais frequentemente casos de anemia nos doentes tratados com ácido bempedoico (4,7%) em comparação com os doentes tratados com placebo (3,9%).

<u>População idosa</u>

Dos 3 621 doentes tratados com ácido bempedoico nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, 2 098 (58%) tinham > 65 anos de idade. No estudo CLEAR Outcomes, 4 141 doentes (59%) tratados com ácido bempedoico tinham ≥ 65 anos de idade e 1 066 doentes (15%) tratados com ácido bempedoico tinham ≥ 75 anos de idade. Globalmente, não foram observadas diferenças na segurança entre doentes idosos e doentes mais jovens.

<u>Notificação de suspeitas de reações adversas</u>

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 240 mg/dia (1,3 vezes a dose recomendada aprovada) em ensaios clínicos sem evidências de toxicidade limitante da dose.

Não foram observados acontecimentos adversos em estudos realizados em animais com exposições até 14 vezes superiores às observadas em doentes tratados com ácido bempedoico 180 mg uma vez por dia.

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem com Nilemdo. Na eventualidade de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente, instituindo-se medidas de suporte conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes modificadores dos lípidos, outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10AX15

Mecanismo de ação

O ácido bempedoico é um inibidor da adenosina trifosfato citrato liase (ACL) que reduz o LDL-C através da inibição da síntese do colesterol no fígado. A ACL é uma enzima a montante da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase na via de biossíntese do colesterol. O ácido bempedoico requer a ativação da coenzima A (CoA) pela acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa (ACSVL1) para formar o ETC-1002-CoA. A ACSVL1 é maioritariamente expressa no fígado e não no músculo esquelético. A inibição da ACL pelo ETC-1002-CoA resulta numa diminuição da síntese do colesterol no fígado e reduz o LDL-C no sangue através do aumento da expressão dos recetores das lipoproteínas de baixa densidade. Além disso, a inibição da ACL pelo ETC-1002-CoA resulta na supressão concomitante da biossíntese hepática dos ácidos gordos.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de ácido bempedoico, isoladamente e em combinação com outros medicamentos modificadores dos lípidos, diminui o LDL-C, o colesterol não transportado em lipoproteínas de alta densidade (não-HDL-C), a apolipoproteína B (apo B), o colesterol total (CT) e a proteína C-reativa (PCR) em doentes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista.

Dado que os doentes com diabetes apresentam um risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica, os ensaios clínicos com ácido bempedoico incluíram doentes com diabetes mellitus. No subconjunto de doentes com diabetes, foram observados níveis mais baixos de hemoglobina A1c (HbA1c) comparativamente com o placebo (0,2% em média). Nos doentes sem diabetes, não se observou qualquer diferença na HbA1c entre o ácido bempedoico e o placebo e não houve diferenças nas taxas de hipoglicemia.

Eletrofisiologia cardíaca
Numa dose de 240 mg (1,3 vezes a dose recomendada aprovada), o ácido bempedoico não prolonga o intervalo QT de uma forma clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia e segurança clínicas na hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista
A eficácia de Nilemdo foi investigada em quatro estudos de hiperlipidemia primária de fase III multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, que envolveram 3 623 doentes adultos com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista, com 2 425 doentes aleatorizados para o ácido bempedoico. Todos os doentes receberam ácido bempedoico 180 mg ou placebo, por via oral, uma vez por dia. Em dois ensaios, os doentes estavam a receber terapêuticas de base modificadoras dos lípidos que consistiam em estatinas na dose máxima tolerada, com ou sem outras terapêuticas modificadoras dos lípidos. Foram realizados dois ensaios em doentes com intolerância documentada às estatinas. O parâmetro de eficácia primário em todos os ensaios de fase III foi a

redução da percentagem média do LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo.

Terapêutica de combinação com estatinas
O CLEAR Wisdom (estudo 1002-047) foi um estudo de hiperlipidemia primária de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, durante 52 semanas, em doentes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista. A eficácia de Nilemdo foi avaliada na semana 12. O ensaio incluiu 779 doentes aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem ácido bempedoico (n=522) ou placebo (n=257), como complemento de uma terapêutica redutora dos lípidos na dose máxima tolerada. A dose máxima tolerada da terapêutica redutora dos lípidos foi definida como uma dose máxima tolerada de estatinas (incluindo regimes posológicos com estatinas não diários e posologias nulas a muito baixas) individualmente ou em conjunto com outras terapêuticas redutoras dos lípidos. Os doentes que estavam a tomar sinvastatina numa dose igual ou superior a 40 mg/dia foram excluídos do ensaio.

Globalmente, a idade média no início do estudo era de 64 anos (intervalo: 28 a 91 anos), 51% tinham ≥ 65 anos de idade, 36% eram mulheres, 94% eram brancos, 5% eram negros e 1% eram asiáticos. O LDL-C médio no início do estudo era de 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). No momento da aleatorização, 91% dos doentes estavam a receber terapêutica com estatinas e 53% estavam a receber terapêutica com estatinas de alta intensidade. O ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo ($p < 0,001$). O ácido bempedoico também reduziu significativamente o colesterol não-HDL-C, a apo B e o CT.

O CLEAR Harmony (estudo 1002-040) foi um estudo de hiperlipidemia primária de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, durante 52 semanas, que avaliou a segurança e a eficácia do ácido bempedoico em doentes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista. A eficácia de Nilemdo foi avaliada às 12 semanas. O ensaio incluiu 2 230 doentes aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem ácido bempedoico (n=1 488) ou placebo (n=742) como complemento de uma terapêutica máxima tolerada de redutores dos lípidos. A terapêutica máxima tolerada de redutores dos lípidos foi definida como uma dose máxima tolerada de estatinas (incluindo regimes posológicos com estatinas não diários e posologias muito baixas) individualmente ou em conjunto com outras terapêuticas redutoras dos lípidos. Os doentes que estavam a tomar sinvastatina numa dose igual ou superior a 40 mg por dia e os doentes que estavam a tomar inibidores da PCSK9 foram excluídos do ensaio.

Globalmente, a idade média no início do estudo era de 66 anos (intervalo: 24 a 88 anos), 61% tinham ≥ 65 anos de idade, 27% eram mulheres, 96% eram brancos, 3% eram negros e 1% eram asiáticos. O LDL-C médio no início do estudo era de 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). No momento da aleatorização, todos os doentes estavam a receber terapêutica com estatinas e 50% estavam a receber terapêutica com estatinas de alta intensidade. O ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo ($p < 0,001$). Uma proporção significativamente maior dos doentes alcançou um LDL-C de < 1,81 mmol/l (< 70 mg/dl) no grupo do ácido bempedoico em comparação com o placebo na semana 12 (32% *versus* 9%, $p < 0,001$), o ácido bempedoico também reduziu significativamente o não-HDL-C, a apo B e o CT (ver Tabela 2).

Tabela 2: Efeitos do tratamento com Nilemdo em comparação com o placebo em doentes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista - alteração percentual média desde o início do estudo até à semana 12

	CLEAR Wisdom (Estudo 1002-047) (N=779)		CLEAR Harmony (Estudo 1002-040) (N=2 230)	
	Nilemdo n=522	**Placebo n=257**	**Nilemdo n=1 488**	**Placebo n=742**
LDL-C[a], n	498	253	1 488	742
Média dos MQ	-15,1	2,4	-16,5	1,6
não-HDL-C[a], n	498	253	1 488	742
Média dos MQ	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B[a], n	479	245	1 485	736
Média dos MQ	-9,3	3,7	-8,6	3,3
CT[a], n	499	253	1 488	742
Média dos MQ	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B=apolipoproteína B; HDL-C=colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C=colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; MQ=mínimos quadrados; CT=colesterol total.
Estatina de base (1002-047): atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina e lovastatina.
Estatina de base (1002-040): atorvastatina, sinvastatina, pravastatina.

a. A alteração percentual desde o início do estudo foi analisada através da análise da covariância (ANCOVA), com os estratos de tratamento e de aleatorização como fatores e o parâmetro lipídico basal como covariável.

Doentes intolerantes às estatinas

O CLEAR Tranquility (estudo 1002-048) foi um estudo de hiperlipidemia primária de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, durante 12 semanas, que avaliou a eficácia de Nilemdo *versus* placebo na redução do LDL-C, quando adicionado à ezetimiba, em doentes com LDL-C elevado que tinham antecedentes de intolerância às estatinas e não conseguiam tolerar mais do que a dose inicial mais baixa aprovada de uma estatina. O ensaio incluiu 269 doentes aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem ácido bempedoico (n=181) ou placebo (n=88) como complemento da ezetimiba 10 mg, diariamente durante 12 semanas.

Globalmente, a idade média no início do estudo era de 64 anos (intervalo: 30 a 86 anos), 55% tinham ≥ 65 anos de idade, 61% eram mulheres, 89% eram brancos, 8% eram negros, 2% eram asiáticos e 1% eram de outros grupos. O LDL-C médio no início do estudo era de 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). No momento da aleatorização, 33% dos doentes a tomar ácido bempedoico *versus* 28% a tomar placebo estavam a receber terapêutica com estatinas numa dose inferior ou igual às doses mais baixas aprovadas. O ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo ($p < 0,001$). O ácido bempedoico também reduziu significativamente o não-HDL-C, a apo B e o CT (ver Tabela 3).

O CLEAR Serenity (estudo 1002-046) foi um estudo de hiperlipidemia primária de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, durante 24 semanas, que avaliou a eficácia de Nilemdo *versus* placebo em doentes com LDL-C elevado que tinham intolerância às estatinas ou não conseguiam tolerar duas ou mais estatinas, uma na dose mais baixa. Os doentes que conseguiam tolerar uma dose inferior à dose inicial aprovada de uma estatina foram autorizados a permanecer nessa dose durante o estudo. A eficácia do ácido bempedoico foi avaliada na semana 12. O ensaio incluiu 345 doentes aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem ácido bempedoico (n=234) ou placebo (n=111) durante 24 semanas. No momento da aleatorização, 8% dos doentes a tomar ácido bempedoico *versus* 10% a tomar placebo estavam a receber terapêutica com estatinas numa dose inferior à dose mais baixa aprovada e 36% dos doentes a tomar ácido bempedoico *versus* 30% dos doentes a tomar placebo estavam a receber outras terapêuticas modificadoras dos lípidos não estatinas.

Globalmente, a idade média no início do estudo era de 65 anos (intervalo: 26 a 88 anos), 58% tinham ≥ 65 anos de idade, 56% eram mulheres, 89% eram brancos, 8% eram negros, 2% eram asiáticos e 1% eram de outros grupos. O LDL-C médio no início do estudo era de 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

O ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo ($p < 0,001$). O ácido bempedoico também reduziu significativamente o colesterol não-HDL-C, a apo B e o CT (ver Tabela 3).

Tratamento na ausência de terapêuticas modificadoras dos lípidos
No CLEAR Serenity (estudo 1002-046), 133 doentes no grupo do ácido bempedoico e 67 doentes no grupo do placebo não estavam a receber quaisquer terapêuticas de base modificadoras dos lípidos. O ácido bempedoico reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo, neste subgrupo. A diferença entre o ácido bempedoico e o placebo, em termos de alteração percentual média no LDL-C, desde o início do estudo até à semana 12, foi de -22,1% (IC: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

Tabela 3: Efeitos do tratamento com Nilemdo comparativamente com o placebo nos doentes intolerantes às estatinas - alteração percentual média desde o início do estudo até à semana 12

	CLEAR Tranquility (Estudo 1002-048) (N = 269)		**CLEAR Serenity (Estudo 1002-046) (N=345)**	
	Nilemdo n=181	**Placebo n=88**	**Nilemdo n=234**	**Placebo n=111**
LDL-C[a], n	175	82	224	107
Média dos MQ	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
não-HDL-C[a], n	175	82	224	107
Média dos MQ	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B[a], n	174	81	218	104
Média dos MQ	-14,6	4,7	-14,7	0,3
CT[a], n	176	82	224	107
Média dos MQ	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B=apolipoproteína B; HDL-C=colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C=colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; MQ=mínimos quadrados; CT=colesterol total.
Estatina de base (1002-048): atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina
Estatina de base (1002-046): atorvastatina, sinvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina
a. A alteração percentual desde o início do estudo foi analisada através da análise da covariância (ANCOVA), com os estratos de tratamento e de aleatorização como fatores e o parâmetro lipídico basal como covariável.

Nos quatro ensaios, os efeitos redutores máximos do LDL-C foram observados logo na semana 4 e a eficácia manteve-se durante os ensaios. Estes resultados foram consistentes em todos os subgrupos estudados em qualquer um dos ensaios, incluindo idade, sexo, raça, etnia, região, historial de diabetes, LDL-C no início do estudo, índice de massa corporal (IMC), estado de HFHo e terapêuticas de base.

Eficácia e segurança clínicas na prevenção de acontecimentos cardiovasculares
O CLEAR Outcomes (estudo 1002-043) foi um ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, orientado por acontecimentos em 13 970 doentes adultos com doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica estabelecida (70%), ou em risco elevado para DCV aterosclerótica (30%). Os doentes com DCV estabelecida tinham antecedentes documentados de doença cardíaca coronária, doença arterial periférica sintomática e/ou aterosclerose cerebrovascular. Os doentes sem DCV estabelecida foram considerados em risco elevado para DCV com base no cumprimento de, pelo menos, um dos seguintes critérios: (1) diabetes mellitus (tipo 1 ou tipo 2) em mulheres com mais de 65 anos de idade, ou homens com mais de 60 anos de idade, ou (2) uma pontuação de risco de Reynolds > 30% ou uma pontuação de risco SCORE > 7,5% ao longo de 10 anos ou 3) uma pontuação de cálcio na artéria coronária > 400 unidades de Agatston em qualquer altura no passado. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber ou Nilemdo 180 mg por dia (n = 6 992) ou placebo (n = 6 978), isoladamente ou como complemento de outra terapêutica de base

redutora dos lípidos, que poderia incluir doses muito baixas de estatinas. Globalmente, mais de 95% dos doentes foram seguidos até ao fim do ensaio ou falecimento, e menos de 1% foram perdidos para o seguimento. A duração mediana do seguimento foi de 3,4 anos.

No início do estudo, a idade média era de 65,5 anos, 48% eram mulheres e 91% eram brancos. Características adicionais selecionadas no início do estudo incluíram hipertensão (85%), diabetes mellitus (46%), pré-diabetes mellitus (42%), fumador ativo (22%), TFGe < 60 ml/min por 1,73 m^2 (21%) e um índice de massa corporal médio de 29,9 kg/m^2. O LDL-C médio no início do estudo era de 3,6 mmol/l (139 mg/dl). No início do estudo, 41% dos doentes estavam a tomar pelo menos uma terapêutica modificadora dos lípidos incluindo ezetimiba (12%) e uma dose muito baixa de estatinas (23%).

Nilemdo reduziu significativamente o risco para o parâmetro composto primário de acontecimentos cardiovasculares adversos major (MACE-4) consistindo em morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal ou revascularização coronária em 13% em comparação com o placebo (Razão de Risco: 0,87; IC de 95%: 0,79; 0,96; p = 0,0037); e o risco para o parâmetro composto secundário chave MACE-3 (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal) foi reduzido significativamente em 15% em comparação com o placebo (Razão de Risco: 0,85; IC de 95%: 0,76; 0,96; p = 0,0058). O resultado do parâmetro composto primário foi globalmente consistente ao longo dos subgrupos pré-especificados (incluindo idade, raça, etnicidade, sexo, categoria de LDL-C, uso de estatinas, uso de ezetimiba e diabetes no início do estudo). O impacto de Nilemdo nos componentes individuais do parâmetro composto primário incluiu uma redução de 27% no risco de enfarte do miocárdio não fatal e uma redução de 19% no risco de revascularização coronária em comparação com o placebo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na redução do AVC não fatal e do risco de morte cardiovascular em comparação com o placebo. Os resultados dos parâmetros primário e secundários chave estão apresentados na Tabela 4. As curvas de Kaplan-Meier para as estimativas de incidência cumulativa dos parâmetros primário MACE-4 e secundários MACE-3 estão apresentadas nas Figuras 1 e 2 abaixo. A incidência cumulativa do parâmetro primário MACE-4 está separada ao mês 6.

Adicionalmente, a diferença entre Nilemdo e o placebo na alteração percentual média no LDL-C desde o início do estudo até ao mês 6 foi de -20% (IC de 95%: -21%, -19%).

Tabela 4: Efeito de Nilemdo sobre Acontecimentos Cardiovasculares Major

Parâmetro	Nilemdo N=6 992 n (%)	Placebo N=6 978 n (%)	Nilemdo vs. Placebo Razão de Risco[a] (IC de 95%) valor-*p*[b]
Parâmetro Composto Primário			
Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal, revascularização coronária (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Componentes do Parâmetro Primário			
Enfarte do miocárdio não fatal	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Revascularização coronária	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
AVC não fatal	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Morte cardiovascular	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Parâmetros Secundários Chave			
Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Enfarte do miocárdio fatal e não fatal	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Revascularização coronária	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
AVC fatal e não fatal	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

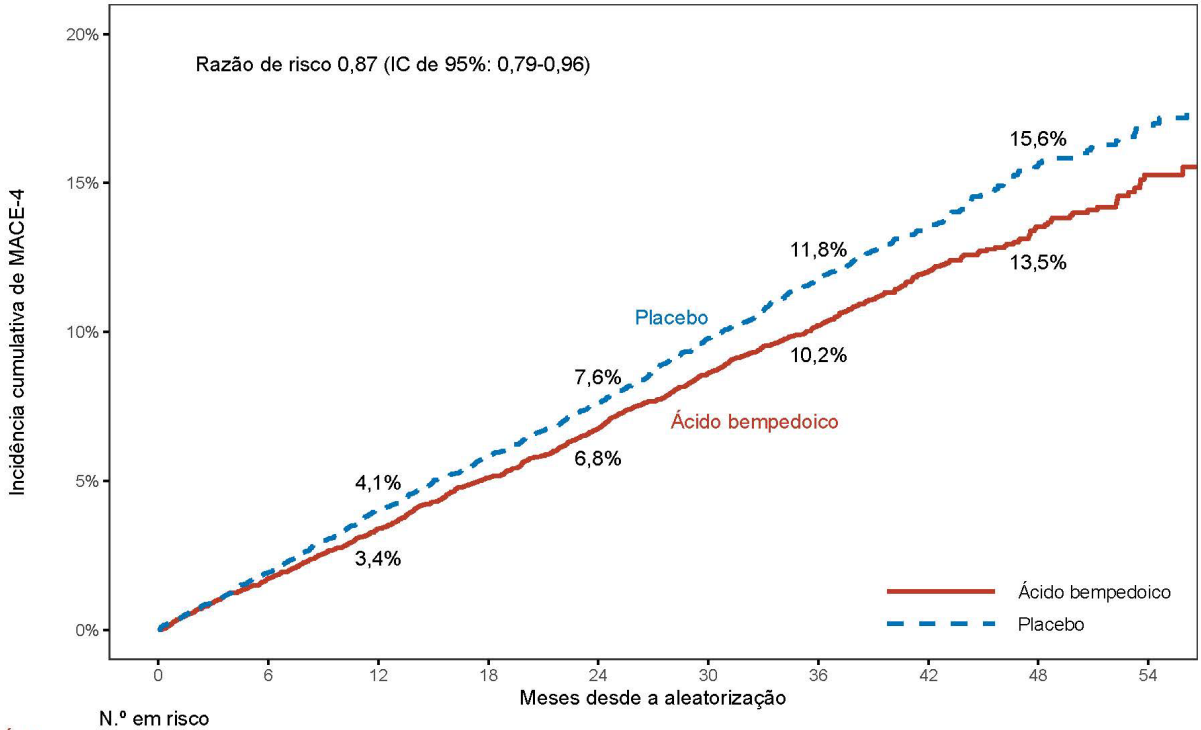
IC = intervalo de confiança; MACE = acontecimento cardiovascular adverso major (*major adverse cardiovascular event*); NS=não significativo

a. A razão de risco e o correspondente IC de 95% foram baseados no modelo de risco proporcional de Cox ajustando o tratamento como a varável explicativa.

b. O valor-*p* foi baseado no teste log-rank.

Nota: esta tabela apresenta também o tempo até à primeira ocorrência para cada um dos componentes do MACE; os doentes podem ser incluídos em mais do que 1 categoria

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo até à Primeira Ocorrência de MACE-4

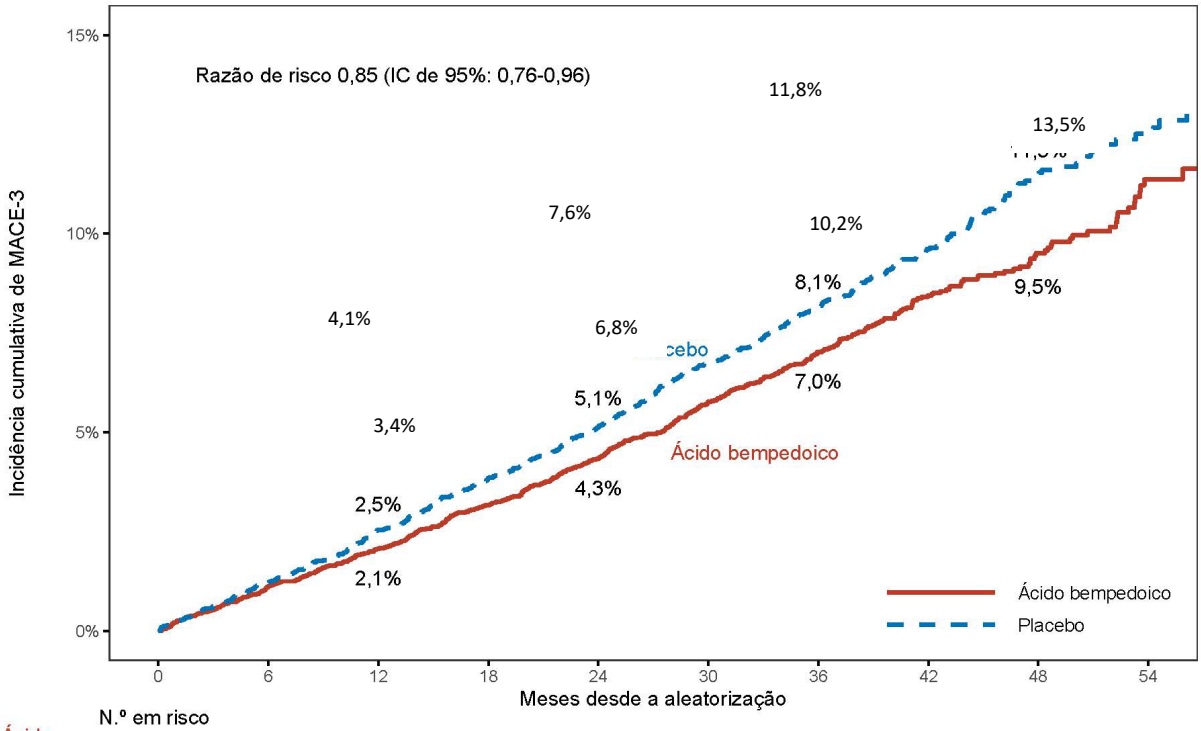


N.º em risco

Ácido bempedoico	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = acontecimento cardiovascular adverso major (*major adverse cardiovascular event*)
Nota: MACE-4 definido como o parâmetro composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou revascularização coronária.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para o Tempo até à Primeira Ocorrência de MACE-3



N.º em risco

Ácido bempedoico	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = acontecimento cardiovascular adverso major (*major adverse cardiovascular event*)
Nota: MACE-3 definido como o parâmetro composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ácido bempedoico na população pediátrica dos 4 até aos 18 anos de idade no tratamento do colesterol elevado. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os dados farmacocinéticos indicam que o ácido bempedoico é absorvido com um tempo mediano até à concentração máxima de 3,5 horas, quando administrado como Nilemdo 180 mg comprimidos. Os parâmetros farmacocinéticos do ácido bempedoico são apresentados como a média [desvio padrão (DP)], salvo indicação em contrário. O ácido bempedoico pode ser considerado um pró-fármaco que é ativado a nível intracelular pela ACSVL1 para formar o ETC-1002-CoA. A C_{max} e a AUC no estado estacionário após a administração de doses múltiplas em doentes com hipercolesterolemia foram de 24,8 (6,9) microgramas/ml e de 348 (120) microgramas·h/ml, respetivamente. A farmacocinética do ácido bempedoico no estado estacionário foi geralmente linear num intervalo de 120 mg a 220 mg. Não ocorreram alterações dependentes do tempo na farmacocinética do ácido bempedoico após a administração repetida da dose recomendada, e o estado estacionário do ácido bempedoico foi alcançado após 7 dias. A razão de acumulação média do ácido bempedoico foi cerca de 2,3 vezes.

A administração concomitante de alimentos não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral do ácido bempedoico quando administrado como Nilemdo 180 mg comprimidos. Os alimentos abrandam a taxa de absorção do ácido bempedoico; a taxa de absorção constante com alimentos é de 0,32/h.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) do ácido bempedoico foi de 18 l. A ligação do ácido bempedoico, a sua forma de glucuronido e o seu metabolito ativo ESP15228, às proteínas plasmáticas foi de 99,3%, 98,8% e 99,2%, respetivamente. O ácido bempedoico não se distribui nos glóbulos vermelhos.

Biotransformação

Estudos de interação metabólica *in vitro* sugerem que o ácido bempedoico, bem como o seu metabolito ativo e a sua forma de glucuronido, não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 nem as inibem ou induzem.

A principal via de eliminação do ácido bempedoico é através da metabolização em acil-glucuronido. O ácido bempedoico é também reversivelmente convertido num metabolito ativo (ESP15228) com base na atividade da aldo-ceto redutase do fígado humano observada *in vitro*. O rácio metabolito/medicamento precursor da AUC plasmática média para o ESP15228, após a administração repetida da dose, foi de 18% e permaneceu constante ao longo do tempo. Ambos os compostos são convertidos em conjugados glucuronidos inativos *in vitro* pela UDP-glucuronosiltransferase-2B7 (UGT2B7). O ácido bempedoico, o ESP15228 e as respetivas formas conjugadas foram detetados no plasma, sendo que o ácido bempedoico representava a forma maioritária (46%) da AUC_{0-48h} e o seu glucuronido a forma mais prevalecente seguinte (30%). O ESP15228 e o respetivo glucuronido representaram 10% e 11% da AUC_{0-48h} plasmática, respetivamente.

A C_{max} e a AUC no estado estacionário do metabolito ativo equipotente (ESP15228) do ácido bempedoico, em doentes com hipercolesterolemia, foram de 3,0 (1,4) microgramas/ml e de 54,1 (26,4) microgramas·h/ml, respetivamente. É provável que o ESP15228 tenha tido um pequeno contributo para a atividade clínica global do ácido bempedoico, com base na exposição sistémica e nas propriedades farmacocinéticas.

Eliminação

A depuração (CL/F) do ácido bempedoico no estado estacionário, determinada por uma análise farmacocinética (PK) populacional em doentes com hipercolesterolemia, foi de 12,1 ml/min após a administração da dose uma vez por dia; a depuração renal do ácido bempedoico inalterado representou menos de 2% da depuração total. A semivida média (DP) do ácido bempedoico nos seres humanos foi de 19 (10) horas no estado estacionário.

Após uma administração única oral de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 vezes a dose recomendada aprovada), 62,1% da dose total (ácido bempedoico e respetivos metabolitos) foi recuperada na urina, predominantemente na forma do conjugado acil-glucuronido do ácido bempedoico, e 25,4% foi recuperada nas fezes. Menos de 5% da dose administrada foi excretada como ácido bempedoico inalterado nas fezes e na urina combinadas.

Populações especiais

Compromisso renal
A farmacocinética do ácido bempedoico foi avaliada através de uma análise farmacocinética populacional realizada com dados agregados de todos os ensaios clínicos (n=2 261), para avaliar a função renal na AUC do ácido bempedoico no estado estacionário, bem como através de um estudo farmacocinético de dose única com participantes com vários graus de função renal. Comparativamente com os doentes com função renal normal, as exposições médias ao ácido bempedoico foram 1,4 vezes (IP 90%: 1,3; 1,4) e 1,9 vezes (IP 90%: 1,7; 2,0) mais altas nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, respetivamente (ver secção 4.4).

A informação em doentes com compromisso renal grave é limitada; num estudo de dose única, a AUC do ácido bempedoico aumentou 2,4 vezes nos doentes (n=5) com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2), em comparação com aqueles com função renal normal. Os estudos clínicos do ácido bempedoico não incluíram doentes com DRT a fazerem diálise (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
A farmacocinética do ácido bempedoico e do respetivo metabolito (ESP15228) foi estudada em doentes com função hepática normal ou com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B), após a administração de uma dose única (n=8/grupo). Em comparação com os doentes com função hepática normal, os valores médios da C_{max} e da AUC do ácido bempedoico baixaram 11% e 22%, respetivamente, nos doentes com compromisso hepático ligeiro e 14% e 16%, respetivamente, nos doentes com compromisso hepático moderado. Não é de se prever que isto resulte numa redução da eficácia. Assim sendo, não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

O ácido bempedoico não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Outras populações especiais
A farmacocinética do ácido bempedoico não foi afetada pela idade, sexo ou raça. O peso corporal constituiu uma covariável estatisticamente significativa. O quartil de peso corporal mais baixo (< 73 kg) foi associado a uma exposição aproximadamente 30% mais alta. O aumento da exposição não foi clinicamente significativo e não se recomendam ajustes da dose em função do peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A bateria normal de estudos de genotoxicidade não identificou qualquer potencial mutagénico ou clastogénico do ácido bempedoico. Em estudos de carcinogenicidade durante toda a vida realizados em roedores, o ácido bempedoico aumentou a incidência de tumores hepatocelulares e foliculares da glândula tiroide em ratos macho e de tumores hepatocelulares em ratinhos machos. Dado tratarem-se de tumores frequentes observados em bioensaios durante toda a vida de roedores e visto que o mecanismo da tumorigénese é consequência de uma ativação do recetor ativado por proliferadores do

peroxissoma (PPAR) alfa específica dos roedores, não se considera que estes tumores se traduzam em risco para o ser humano.

Observou-se um aumento do peso do fígado e hipertrofia hepatocelular apenas em ratos que reverteram parcialmente após a recuperação de 1 mês com ≥ 30 mg/kg/dia ou 4 vezes a exposição nos seres humanos com 180 mg. Foram observadas alterações não adversas reversíveis nos parâmetros laboratoriais indicativos destes efeitos hepáticos, reduções dos glóbulos vermelhos e nos parâmetros da coagulação, e aumentos do azoto ureico e da creatinina, tanto no rato como no macaco, com as doses toleradas. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para uma resposta adversa nos estudos crónicos foi de 10 mg/kg/dia e de 60 mg/kg/dia associado a exposições inferiores e 15 vezes a exposição nos seres humanos com 180 mg em ratos e macacos, respetivamente.

O ácido bempedoico não foi teratogénico nem tóxico para os embriões ou fetos de coelhas prenhes com doses até 80 mg/kg/dia ou 12 vezes a exposição sistémica nos seres humanos com 180 mg. Ratas prenhes que receberam ácido bempedoico nas doses de 10, 30 e 60 mg/kg/dia durante a organogénese tiveram um número reduzido de fetos viáveis e fetos com um peso corporal reduzido com ≥ 30 mg/kg/dia ou 4 vezes a exposição sistémica nos seres humanos com 180 mg. Foi observado um aumento da incidência de ocorrências de natureza esquelética nos fetos (omoplata e costelas deformadas) com todas as doses, com exposições abaixo da exposição sistémica nos seres humanos com 180 mg. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, as ratas prenhes que receberam ácido bempedoico nas doses de 5, 10, 20 e 30 mg/kg/dia durante a gestação e lactação apresentaram efeitos adversos maternos com ≥ 20 mg/kg/dia e reduções no número de crias vivas e na sobrevivência das crias, no crescimento e na aprendizagem e na memória das crias com ≥ 10 mg/kg/dia, com exposições maternas com 10 mg/kg/dia, inferiores à exposição nos seres humanos com 180 mg.

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de Nilemdo na fertilidade humana. A administração de ácido bempedoico a ratos machos e fêmeas antes do acasalamento e até ao dia 7 de gestação nas fêmeas resultou em alterações no ciclo estral, num número reduzido de corpos lúteos e implantes com ≥ 30 mg/kg/dia, sem efeitos na fertilidade dos machos ou fêmeas nem nos parâmetros do esperma com 60 mg/kg/dia (4 e 9 vezes a exposição sistémica nos seres humanos com 180 mg, respetivamente).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Glicolato de amido sódico (Tipo A)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Estearato de magnésio (E470b)
Sílica coloidal anidra (E551)

Película de revestimento

Poli(álcool vinílico) parcialmente hidrolisado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policloreto de vinilo (PVC)/alumínio.
Embalagens de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.
Blisters destacáveis de dose unitária de policloreto de vinilo (PVC)/alumínio.
Embalagens de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 de abril de 2020
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.