**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de ácido bempedoico e 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 180 mg/10 mg contém 71,6 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película azul, oval, com cerca de 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm, com a gravação "818" num lado e "ESP" no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista

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

- em combinação com uma estatina 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 associada à ezetimiba (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4),
- isoladamente em doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba isolada,
- em doentes que já estão a ser tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina.

Doença cardiovascular

Nustendi 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 e que não estão adequadamente controlados com tratamento adicional com ezetimiba ou,
- em doentes que são intolerantes a estatinas, ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não estão adequadamente controlados com tratamento com ezetimiba ou,
- em doentes que já estão a ser tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados.

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 Nustendi é um comprimido revestido por película de 180 mg/10 mg, tomado uma vez por dia.

*Coadministração com sequestrantes do ácido biliar*
A administração de Nustendi deve ocorrer pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar.

*Terapêutica concomitante com sinvastatina*
Quando Nustendi 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 o ácido bempedoico não foi estudado em doentes com doença renal terminal (DRT) a fazerem diálise. Poderá justificar-se uma monitorização adicional para despiste de reações adversas quando Nustendi 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 (Child-Pugh A). O tratamento com Nustendi não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) devido aos efeitos desconhecidos da exposição acrescida à ezetimiba (ver secção 4.4).

*População pediátrica*
A segurança e eficácia de Nustendi em crianças com menos de 18 anos de idade não foram 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 às substâncias ativas 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).
- Nustendi coadministrado com uma estatina é contraindicado em doentes com doença hepática ativa ou com elevações persistentes inexplicadas das transaminases séricas.
- Quando Nustendi for coadministrado com uma estatina, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dessa terapêutica específica com estatina.

## 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). 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. Na experiência pós-comercialização com a ezetimiba, foram comunicados casos muito raros de miopatia e de rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveram rabdomiólise estavam a tomar uma estatina concomitantemente com ezetimiba.

Os doentes que estejam a receber Nustendi como terapêutica adjuvante de uma estatina devem ser monitorizados para despistar reações adversas associadas ao uso de doses elevadas de estatinas. Todos os doentes que estejam a receber Nustendi 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 Nustendi e uma estatina, deve ser considerada uma redução da dose máxima da mesma estatina ou uma estatina alternativa, ou a descontinuação de Nustendi 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), Nustendi 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 Nustendi (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 Nustendi 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. Em ensaios de coadministração controlados em doentes a receber ezetimiba com uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases (≥ 3× LSN). Devem ser realizados testes da função hepática no início da terapêutica. O tratamento com Nustendi deve ser descontinuado caso persista um aumento das transaminases de > 3× LSN (ver secções 4.3 e 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 com ácido bempedoico (ver secção 5.2). Quando Nustendi é administrado nestes doentes, poderá justificar-se uma monitorização adicional para despiste de reações adversas.

Compromisso hepático

Devido aos efeitos desconhecidos da exposição acrescida à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh B e C), o tratamento com Nustendi não é recomendado nestes doentes (ver secção 5.2).

Fibratos

A segurança e eficácia da ezetimiba administrada com fibratos não foram estabelecidas. Se houver suspeita de colelitíase num doente que esteja a receber Nustendi e fenofibrato, recomenda-se a realização de exames à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser descontinuada (ver secções 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

É necessária precaução ao iniciar Nustendi no contexto do tratamento com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas nos doentes que estejam a receber Nustendi e ciclosporina (ver secção 4.5).

Anticoagulantes

Se Nustendi for adicionado à varfarina, a outros anticoagulantes cumarínicos, ou à fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser adequadamente monitorizada (ver secção 4.5).

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).

Doentes com um risco elevado de doença cardiovascular

A evidência de utilização do medicamento de combinação fixa de ácido bempedoico com ezetimiba em doentes com um risco levado de doença cardiovascular só está disponível para o efeito de redução dos lípidos na ausência de qualquer estimativa de redução do risco cardiovascular para a ezetimiba em doentes de prevenção primária (ver secção 5.1).

Excipientes

Nustendi 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/10 mg (dose diária) ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados quaisquer estudos específicos de interações medicamentosas farmacocinéticas com Nustendi. As interações medicamentosas identificadas em estudos com ácido bempedoico ou ezetimiba determinam as interações que podem ocorrer com Nustendi.

Efeitos de outros medicamentos nos componentes individuais de Nustendi

*Fibratos*
A administração concomitante de fenofibrato ou de gemfibrozil aumentou as concentrações totais de ezetimiba (cerca de 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente) de forma modesta. O fenofibrato pode aumentar a excreção de colesterol na bílis, resultando em colelitíase. Num estudo pré-clínico com cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bílis da vesícula biliar (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco litogénico associado à utilização terapêutica de Nustendi.

Se houver suspeita de colelitíase num doente que esteja a receber Nustendi e fenofibrato, recomenda-se a realização de exames à vesícula biliar e deve considerar-se uma terapêutica alternativa redutora dos lípidos (ver secção 4.4).

*Ciclosporina*
Num estudo de oito doentes pós-transplante renal com uma depuração da creatinina > 50 ml/min a receber uma dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (intervalo 2,3 a 7,9 vezes) na média da área sob a curva (AUC) da ezetimiba total, em comparação com uma população de controlo saudável que estava a receber ezetimiba em monoterapia noutro estudo (n=17). Num estudo diferente, um doente com transplante renal e compromisso renal grave a receber ciclosporina e vários outros medicamentos demonstrou ter uma exposição à ezetimiba total 12 vezes superior à verificada em controlos paralelos que estavam a receber ezetimiba em monoterapia. Num estudo cruzado de duas fases com doze participantes saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias, com uma dose única de 100 mg de ciclosporina no dia 7, resultou num aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (intervalo redução de 10% a aumento de 51%), comparativamente com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado qualquer estudo controlado sobre o efeito da coadministração de ezetimiba na exposição à ciclosporina em doentes com transplante renal. É necessária precaução ao iniciar Nustendi no contexto do tratamento com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas nos doentes que estejam a receber Nustendi e ciclosporina (ver secção 4.4).

*Colestiramina*
A administração concomitante de colestiramina reduziu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba mais glucuronido de ezetimiba) em cerca de 55%. A redução incremental do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) devido à adição de Nustendi à colestiramina poderá ser menos acentuada devido a esta interação (ver secção 4.2).

*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 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.

<u>Efeitos dos componentes individuais de Nustendi noutros medicamentos</u>

*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).

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

*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 Nustendi 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.

*Anticoagulantes*
A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve qualquer efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina, num estudo realizado com doze adultos saudáveis do sexo masculino. Contudo, têm surgido notificações pós-comercialização de um aumento da INR em doentes a quem a ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona.

Se Nustendi for adicionado à varfarina, a outros anticoagulantes cumarínicos, ou à fluindiona, a INR deve ser adequadamente monitorizada (ver secção 4.4).

*Outras interações estudadas*
O ácido bempedoico não teve qualquer efeito na farmacocinética do contracetivo oral noretindrona/etinilestradiol. Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética dos contracetivos orais etinilestradiol e levonorgestrel. O ácido bempedoico não teve qualquer efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina.

Em estudos clínicos de interação, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética da dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida, ou midazolam, durante a coadministração.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Os dados sobre a utilização de Nustendi 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, Nustendi pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Nustendi 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 ou a ezetimiba/metabolitos são excretados no leite humano. Dada a possibilidade de ocorrerem reações adversas graves, as mulheres que estejam a tomar

Nustendi não devem amamentar os seus bebés. Nustendi é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nustendi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve ter-se em conta que foram notificados casos de tonturas com o ácido bempedoico e a ezetimiba (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com Nustendi foram hiperuricemia (4,7%) e obstipação (4,7%).

Em estudos de hiperlipidemia primária de fase III controlados com placebo, realizados com o ácido bempedoico, houve mais doentes a tomar ácido bempedoico comparativamente com o placebo que 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.

As reações adversas graves notificadas para a ezetimiba foram miopatia, rabdomiólise, hepatite, hipersensibilidade, anafilaxia, angioedema, eritema multiforme, colelitíase, colecistite, pancreatite e trombocitopenia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com Nustendi estão apresentadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos e por frequência. Quaisquer reações adversas adicionais que tenham sido 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) ou a ezetimiba também estão apresentadas, por forma a proporcionar um perfil de reações adversas mais abrangente relativamente a Nustendi.

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 (estudos clínicos e experiência após a comercialização)**

| Classes de sistemas de órgãos (CSO) | Reações adversas | Categorias de frequência |
|---|---|---|
| **Reações adversas com Nustendi** | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia<br>Diminuição da hemoglobina | Frequente |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperuricemia[a] | Frequente |
| | Diminuição do apetite | Frequente |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas<br>Dor de cabeça | Frequente |
| Vasculopatias | Hipertensão | Frequente |

| Classes de sistemas de órgãos (CSO) | Reações adversas | Categorias de frequência |
|---|---|---|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | Frequente |
| Doenças gastrointestinais | Obstipação<br>Diarreia<br>Dor abdominal<br>Náuseas<br>Boca seca<br>Flatulência<br>Gastrite | Frequente |
| Afeções hepatobiliares | Aumentos dos testes da função hepática[b] | Frequente |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor nas costas<br>Espasmos musculares<br>Mialgia<br>Dor nas extremidades<br>Artralgia | Frequente |
| Doenças renais e urinárias | Aumento da creatinina no sangue | Frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga<br>Astenia | Frequente |
| **Outras reações adversas com o ácido bempedoico** | | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Gota | Frequente |
| | Diminuição do peso[d] | Pouco frequente |
| Afeções hepatobiliares | Aumento da aspartato aminotransferase | Frequente |
| | Aumento da alanina aminotransferase | Pouco frequente |
| Doenças renais e urinárias | Diminuição da taxa de filtração glomerular | Frequente |
| | Aumento da ureia no sangue | Pouco frequente |
| **Outras reações adversas com a ezetimiba** | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Trombocitopenia | Desconhecida |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema | Desconhecida |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Depressão | Desconhecida |
| Doenças do sistema nervoso | Parestesia[c] | Desconhecida |
| Vasculopatias | Afrontamentos | Pouco frequente |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Dispneia | Desconhecida |
| Doenças gastrointestinais | Dispepsia<br>Doença de refluxo gastroesofágico | Pouco frequente |
| | Pancreatite | Desconhecida |
| Afeções hepatobiliares | Aumento da aspartato aminotransferase<br>Aumento da alanina aminotransferase | Pouco frequente |

| Classes de sistemas de órgãos (CSO) | Reações adversas | Categorias de frequência |
|---|---|---|
| | Aumento da gamaglutamiltransferase | |
| | Hepatite<br>Colelitíase<br>Colecistite | Desconhecida |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Prurido[c] | Pouco frequente |
| | Eritema multiforme | Desconhecida |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Aumento da CPK no sangue | Frequente |
| | Dor no pescoço<br>Fraqueza muscular[c] | Pouco frequente |
| | Miopatia/rabdomiólise | Desconhecida |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Dor torácica<br>Dor<br>Edema periférico[c] | Pouco frequente |

a. Hiperuricemia inclui hiperuricemia e aumento do ácido úrico
b. Aumentos dos testes da função hepática incluem aumentos dos testes da função hepática e teste da função hepática anormal
c. Reações adversas com ezetimiba coadministrada com uma estatina
d. (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

*Aumento do ácido úrico sérico*
Nustendi aumenta o ácido úrico sérico, possivelmente devido à inibição do OAT2 dos túbulos renais pelo ácido bempedoico (ver secção 4.5). Foi observado um aumento médio de 35,7 micromoles/l (0,6 mg/dl) no ácido úrico com Nustendi 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. Não foram notificados casos de gota com Nustendi. Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, realizados com o ácido bempedoico, foram notificados casos de gota em 1,4% dos doentes tratados com ácido bempedoico e em 0,4% dos doentes tratados com placebo. 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 (ver secção 4.4).

*Efeitos na creatinina sérica e no azoto ureico no sangue*
Nustendi aumenta a creatinina sérica e o azoto ureico no sangue (BUN). Foi observado um aumento médio de 1,8 micromoles/l (0,02 mg/dl) na creatinina sérica e um aumento médio de 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) no BUN, com Nustendi 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 da terapêutica. 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 Nustendi, sobretudo nos doentes com condições médicas ou que estejam a receber medicamentos que exijam a monitorização da depuração estimada da creatinina.

*Elevação das enzimas hepáticas*
Foram comunicados aumentos nos níveis das transaminases hepáticas (AST e/ou ALT) ≥ 3× LSN em 2,4% dos doentes tratados com Nustendi, em comparação com nenhum doente tratado com placebo. Em quatro estudos de hiperlipidemia primária de fase III, realizados com ácido bempedoico, a incidência das elevações (≥ 3× LSN) nos níveis das transaminases hepáticas (AST e/ou ALT) foi de 0,7% para os doentes tratados com ácido bempedoico e de 0,3% para os doentes tratados com placebo. Em ensaios clínicos controlados de combinação com ezetimiba iniciada em simultâneo com uma estatina, a incidência de elevações consecutivas (≥ 3× LSN) nos níveis das transaminases hepáticas foi de 1,3% para os doentes tratados com ezetimiba administrada com estatinas e de 0,4% para os doentes tratados apenas com estatinas. 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%). As elevações das transaminases com ácido bempedoico ou ezetimiba não estavam associadas a outras evidências de disfunção hepática (ver secção 4.4).

*Diminuição da hemoglobina*
Nos estudos de hiperlipidemia primária de fase III, realizados com ácido bempedoico, foi observada uma diminuição da hemoglobina face aos valores basais, ≥ 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%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Na eventualidade de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente, instituindo-se medidas de suporte conforme necessário.

*Ácido bempedoico*
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.

*Ezetimiba*
Em estudos clínicos, a administração de ezetimiba, 50 mg/dia a 15 participantes saudáveis durante um período até 14 dias, ou 40 mg/dia a 18 doentes com hipercolesterolemia primária durante um período até 56 dias, não resultou num aumento na taxa de acontecimentos adversos. Em animais, não foi

observada toxicidade após doses únicas orais de 5000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos e de 3000 mg/kg em cães.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes modificadores dos lípidos, associações de vários agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10BA10

Mecanismo de ação

Nustendi contém ácido bempedoico e ezetimiba, dois compostos redutores do LDL-C com mecanismos de ação complementares. Reduz o LDL-C elevado através da dupla inibição da síntese do colesterol no fígado e da absorção do colesterol no intestino.

*Ácido bempedoico*
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.

*Ezetimiba*
A ezetimiba reduz a colesterolemia ao inibir a absorção de colesterol pelo intestino delgado. Foi demonstrado que o alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que está envolvido na absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis. A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção do colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de ácido bempedoico e ezetimiba, 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) e o colesterol total (CT) em doentes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista. O ácido bempedoico diminui a proteína C-reativa (PCR) em doentes com hiperlipidemia.

Dado que os doentes com diabetes correm 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*
Realizou-se um ensaio do intervalo QT para o ácido bempedoico. 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.

Não foi avaliado o efeito da ezetimiba ou do regime de combinação do ácido bempedoico/ezetimiba no intervalo QT.

Eficácia e segurança clínicas

A ezetimiba 10 mg demonstrou reduzir a frequência dos acontecimentos cardiovasculares.

*Eficácia e segurança clínicas na hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista*
A eficácia de Nustendi foi avaliada através de uma análise da sensibilidade de 301 doentes que receberam tratamento no estudo CLEAR Combo (estudo 1002-053). Esta análise excluiu todos os dados de 3 centros (81 doentes) devido à não adesão sistemática dos doentes aos quatro tratamentos. O estudo era um ensaio multicêntrico, aleatorizado, de 4 braços em grupos paralelos, em dupla ocultação durante 12 semanas, em doentes com risco cardiovascular elevado e hiperlipidemia. Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:2:2:1 para receber Nustendi por via oral numa dose de 180 mg/10 mg por dia (n=86), ácido bempedoico 180 mg por dia (n=88), ezetimiba 10 mg por dia (n=86) ou placebo uma vez por dia (n=41) como complemento de uma terapêutica com estatinas na dose máxima tolerada. A dose máxima tolerada da terapêutica com estatinas podia incluir regimes posológicos não diários com estatinas ou nenhuma estatina. Os doentes foram estratificados por risco cardiovascular e intensidade basal das estatinas. Os doentes que estavam a tomar sinvastatina numa dose igual ou superior a 40 mg por dia foram excluídos do ensaio.

Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam equilibrados entre os braços de tratamento. Globalmente, a idade média no início do estudo era de 64 anos (intervalo: 30 a 87 anos), 50% tinham ≥ 65 anos de idade, 50% eram mulheres, 81% eram brancos, 17% eram negros, 1% eram asiáticos e 1% eram de outros grupos. No momento da aleatorização, 61% dos doentes a tomar ácido bempedoico/ezetimiba, 69% dos doentes a tomar ácido bempedoico, 63% dos doentes a tomar ezetimiba e 66% dos doentes a tomar placebo estavam a receber terapêutica com estatinas; 36% dos doentes a tomar ácido bempedoico/ezetimiba, 35% dos doentes a tomar ácido bempedoico, 29% dos doentes a tomar ezetimiba e 41% dos doentes a tomar placebo estavam a receber terapêutica com estatinas de alta intensidade. O LDL-C médio no início do estudo era de 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). A maioria dos doentes (94%) concluiu o estudo.

Nustendi reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo (-38,0%; IC de 95%: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). Os efeitos redutores máximos do LDL-C foram observados logo na semana 4 e a eficácia manteve-se durante o ensaio. Nustendi também reduziu significativamente o não-HDL-C, a apo B e o CT (ver Tabela 2).

**Tabela 2: Efeitos do tratamento com Nustendi nos parâmetros lipídicos dos doentes com risco cardiovascular elevado e hiperlipidemia sujeitos a regimes de base com estatinas (alteração percentual média desde início do estudo até à semana 12)**

| | **Nustendi 180 mg/10 mg n=86** | **Ácido bempedoico 180 mg n=88** | **Ezetimiba 10 mg n=86** | **Placebo n=41** |
|---|---|---|---|---|
| LDL-C, n | 86 | 88 | 86 | 41 |
| Média dos MQ (EP) | -36,2 (2,6) | -17,2 (2,5) | -23,2 (2,2) | 1,8 (3,5) |
| não-HDL-C, n | 86 | 88 | 86 | 41 |
| Média dos MQ (EP) | -31,9 (2,2) | -14,1 (2,2) | -19,9 (2,1) | 1,8 (3,3) |
| apo B, n | 82 | 85 | 84 | 38 |
| Média dos MQ (EP) | -24,6 (2,4) | -11,8 (2,2) | -15,3 (2,0) | 5,5 (3,0) |
| TC, n | 86 | 88 | 86 | 41 |
| Média dos MQ (EP) | -26,4 (1,9) | -12,1 (1,8) | -16,0 (1,6) | 0,7 (2,5) |

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: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina.

*Administração de ácido bempedoico com terapêutica de base com ezetimiba*
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 do ácido bempedoico *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. A administração de ácido bempedoico a doentes sujeitos a terapêutica de base com ezetimiba reduziu significativamente o LDL-C desde o início do estudo até à semana 12, em comparação com o placebo e com a ezetimiba ($p < 0,001$). A administração de ácido bempedoico com terapêutica de base com ezetimiba também reduziu significativamente o não-HDL-C, a apo B e o CT (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Efeitos do tratamento com ácido bempedoico comparativamente com o placebo nos doentes intolerantes às estatinas sujeitos a terapêutica de base com ezetimiba (alteração percentual média desde o início do estudo até à semana 12)**

| | **CLEAR Tranquility (Estudo 1002-048) (N = 269)** | |
|---|---|---|
| | **Ácido bempedoico 180 mg + Ezetimiba de base 10 mg n=181** | **Placebo + Ezetimiba de base 10 mg n=88** |
| LDL-C[a], n | 175 | 82 |
| Média dos MQ | -23,5 | 5,0 |
| não-HDL-C[a], n | 175 | 82 |
| Média dos MQ | -18,4 | 5,2 |
| apo B[a], n | 180 | 86 |
| Média dos MQ | -14,6 | 4,7 |
| CT[a], n | 176 | 82 |
| Média dos MQ | -15,1 | 2,9 |

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: atorvastatina, sinvastatina, 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.

*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 ácido bempedoico 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%).

O ácido bempedoico 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 grupos pré-especificados (incluindo idade, raça, etnicidade, sexo, categoria de LDL-C, uso de estatinas, uso de ezetimiba e diabetes no início do estudo). A estimativa pontual para a Razão de Risco de MACE-4 foi de 0,94 (IC de 95%: 0,74; 1,20) no subgrupo de doentes que estavam a utilizar ezetimiba no início do estudo. Em relação ao subgrupo limitado de doentes que utilizaram ezetimiba no início do estudo e que apresentavam um risco cardiovascular elevado (n=335), a redução do LDL-C foi de -26,7% (IC de 95%: -30,9%; -22,4%), mas não foi possível fazer uma estimativa da redução do risco cardiovascular.

O impacto do ácido bempedoico 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 o ácido bempedoico 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 do ácido Bempedoico sobre Acontecimentos Cardiovasculares Major**

| Parâmetro | Ácido bempedoico N=6 992<br>n (%) | Placebo N=6 978<br>n (%) | Ácido bempedoico vs. Placebo<br>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 |

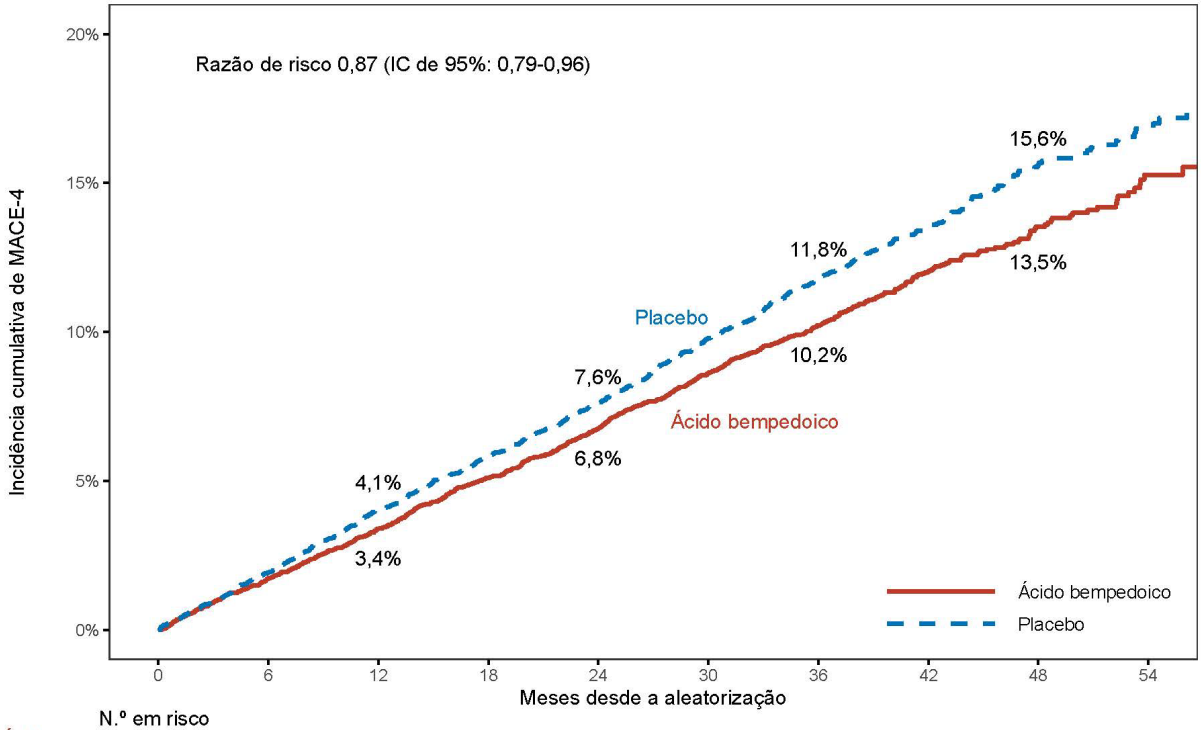
IC = intervalo de confiança; MACE = acontecimento cardiovascular adverso major (*major adverse cardiovascular event*); NS=não significativo

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**

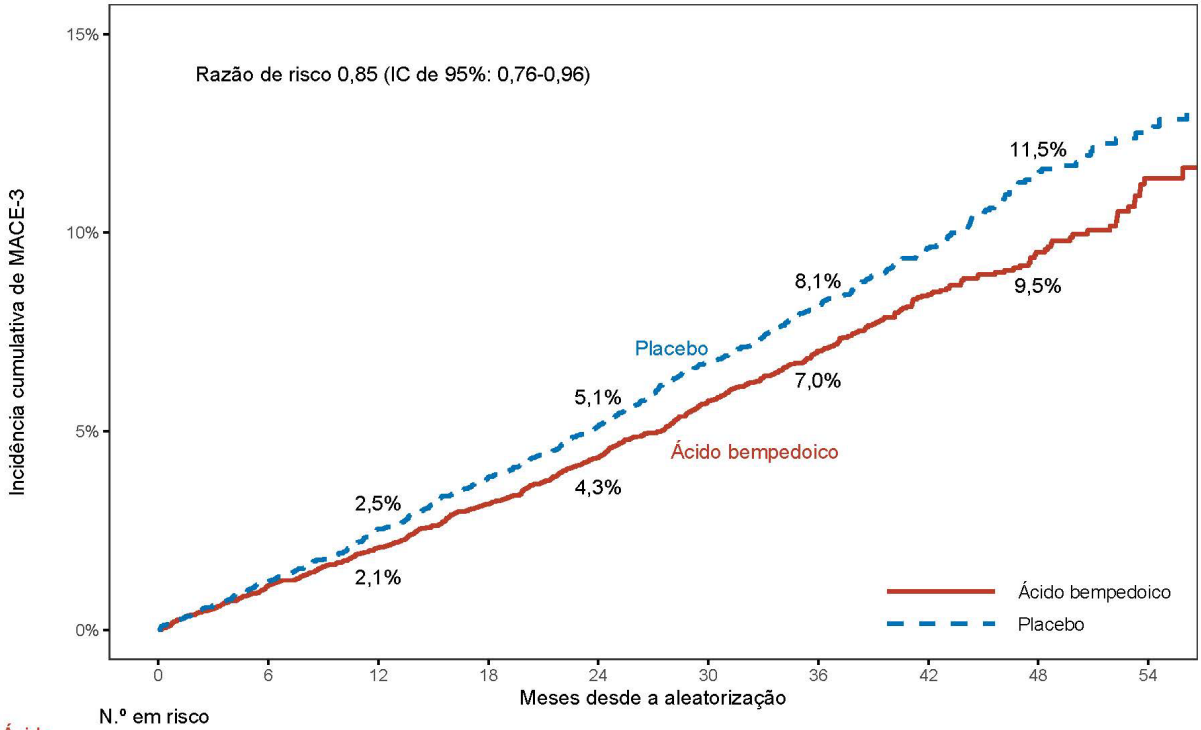



N.º em risco

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 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 parâmetro composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Nustendi em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

*Nustendi*
A biodisponibilidade dos comprimidos do ácido bempedoico/ezetimiba foi semelhante à dos comprimidos individuais coadministrados. Os valores da concentração sérica máxima ($C_{max}$) do ácido bempedoico e do respetivo metabolito ativo (ESP15228) foram semelhantes entre as formulações, mas os valores da $C_{max}$ da ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba foram cerca de 13% e 22% mais baixos, respetivamente, para o ácido bempedoico/ezetimiba em comparação com os comprimidos individuais coadministrados. Dado o grau global semelhante de exposição à ezetimiba e ao glucuronido de ezetimiba (conforme medida pela AUC), é improvável que um valor da $C_{max}$ 22% mais baixo seja clinicamente significativo.

Não foi observada qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa quando a ezetimiba foi coadministrada com o ácido bempedoico. A AUC e a $C_{max}$ 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%.

*Ácido bempedoico*
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 Nustendi 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.

*Ezetimiba*
Após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glucuronido fenólico (glucuronido de ezetimiba) farmacologicamente ativo. A $C_{max}$ média ocorre num período de 1 a 2 horas para o glucuronido de ezetimiba e de 4 a 12 horas para a ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada visto que o composto é praticamente insolúvel num meio aquoso adequado para injeção. A ezetimiba sofre circulação entero-hepática significativa, sendo possível observar múltiplos picos de ezetimiba.

*Efeito dos alimentos*
Após a administração de ácido bempedoico/ezetimiba com um pequeno-almoço de alto teor de gordura e de alto valor calórico a participantes saudáveis, os valores da AUC para o ácido bempedoico e para a ezetimiba foram comparáveis com os valores em jejum. Comparativamente com o estado em jejum, a administração de alimentos resultou em reduções de 30% e 12% na $C_{max}$ do ácido bempedoico e da ezetimiba, respetivamente. Em relação ao estado em jejum, a administração de alimentos resultou

em reduções de 12% e 42% na AUC e $C_{max}$ do glucuronido de ezetimiba, respetivamente. Este efeito dos alimentos não é considerado clinicamente significativo.

Distribuição

*Ácido bempedoico*
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.

*Ezetimiba*
A ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 99,7% e de 88% a 92%, respetivamente.

Biotransformação

*Ácido bempedoico*
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. Tanto o ácido bempedoico como o ESP15228 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.

*Ezetimiba*
Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado que a ezetimiba não induz as enzimas metabolizadoras de fármacos do citocromo P450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e fármacos que são metabolizados pelos citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, ou pela N-acetiltransferase. A ezetimiba é metabolizada maioritariamente no intestino delgado e no fígado através da conjugação glucurónica (uma reação da fase II) com posterior excreção biliar. Foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (uma reação da fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba são os principais compostos derivados do fármaco detetados no plasma, constituindo cerca de 10% a 20% e 80% a 90% do fármaco total no plasma, respetivamente. Tanto a ezetimiba como o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidências de circulação entero-hepática significativa.

Eliminação

*Ácido bempedoico*
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.

*Ezetimiba*
Após a administração oral de 14C-ezetimiba (20 mg) em participantes humanos, a ezetimiba total (ezetimiba e glucuronido de ezetimiba) representou cerca de 93% da radioatividade total no plasma. Cerca de 78% e 11% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente, durante um período de colheita de 10 dias. Após 48 horas, não havia níveis detetáveis de radioatividade no plasma. A semivida da ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de cerca de 22 horas.

Populações especiais

*Compromisso renal*

*Ácido bempedoico*
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 de Nustendi não incluíram doentes com DRT a fazerem diálise (ver secção 4.4).

*Ezetimiba*
Após uma dose única de 10 mg de ezetimiba em doentes com doença renal grave (n=8; CrCl média ≤ 30 ml/min/1,73 $m^2$), a AUC média da ezetimiba total aumentou cerca de 1,5 vezes comparativamente com a dos participantes saudáveis (n=9). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Um outro doente deste estudo (pós-transplante renal e a receber vários medicamentos, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total.

*Compromisso hepático*
Nustendi não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave devido aos efeitos desconhecidos da exposição acrescida à ezetimiba.

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

*Ezetimiba*
Após uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média da ezetimiba total aumentou cerca de 1,7 vezes nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), comparativamente com os participantes saudáveis. Num estudo de dose múltipla de 14 dias (10 mg por dia) realizado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a AUC média para a ezetimiba total aumentou cerca de 4 vezes no dia 1 e no dia 14, comparativamente com os participantes saudáveis.

*Outras populações especiais*

*Ácido bempedoico*
Dos 3621 doentes tratados com ácido bempedoico nos estudos controlados com placebo, 2.098 (58%) tinham > 65 anos de idade. Globalmente, não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre estes doentes e doentes mais jovens.

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.

*Ezetimiba*

Geriatria
Num estudo de doses múltiplas com administração de ezetimiba 10 mg uma vez por dia durante 10 dias, as concentrações plasmáticas da ezetimiba total foram cerca de 2 vezes mais altas nos participantes saudáveis mais idosos (≥ 65 anos de idade), em comparação com participantes mais jovens. A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre os participantes idosos e jovens tratados com ezetimiba.

Sexo
As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são ligeiramente mais altas (cerca de 20%) nas mulheres do que nos homens. A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre os homens e as mulheres tratados com ezetimiba.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nustendi

A coadministração de ácido bempedoico com doses de ezetimiba em ratos, com exposições sistémicas totais > 50 vezes a exposição clínica humana, não alterou o perfil toxicológico do ácido bempedoico nem da ezetimiba. O ácido bempedoico em combinação com a ezetimiba não alterou os efeitos no perfil de desenvolvimento embrio-fetal do ácido bempedoico nem da ezetimiba.

Ácido bempedoico

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.

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).

Ezetimiba

Estudos realizados em animais sobre a toxicidade crónica da ezetimiba não identificaram quaisquer órgãos alvo no que diz respeito a efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/dia), a concentração de colesterol na bílis da vesícula biliar aumentou por um fator de 2,5 a 3,5. Porém, num estudo de um ano realizado em cães que receberam doses até 300 mg/kg/dia, não se observou um aumento da incidência de colelitíase ou de outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se o significado destes dados para os seres humanos. Não se pode excluir um risco litogénico associado à utilização terapêutica da ezetimiba.

Em estudos de coadministração de ezetimiba com estatinas, os efeitos tóxicos observados foram sobretudo os tipicamente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os que foram observados durante o tratamento apenas com estatinas. Este facto deve-se às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na terapêutica de coadministração. Ocorreram miopatias em ratos apenas após a exposição a doses várias vezes mais altas do que a dose terapêutica humana (cerca de 20 vezes o nível da AUC para as estatinas e 500 a 2000 vezes o nível da AUC para os metabolitos ativos).

Numa série de ensaios *in vivo* e *in vitro*, a ezetimiba, administrada isoladamente ou coadministrada com estatinas, não apresentou qualquer potencial genotóxico. Os testes de carcinogenicidade de longo prazo com a ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade dos ratos machos ou fêmeas, nem foi considerada teratogénica em ratos ou coelhos nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratas e coelhas prenhes que receberam doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia. A coadministração de ezetimiba e estatinas não revelou ser teratogénica nos ratos. Em coelhas prenhes, observou-se um pequeno número de deformações esqueléticas (vértebras torácicas e caudais fundidas, número reduzido de vértebras caudais). A coadministração de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos embrioletais.

## 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)
Laurilsulfato de sódio (E487)
Povidona (K30) (E1201)

Película de revestimento

Poli(álcool vinílico) parcialmente hidrolisado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Laca de alumínio índigo carmim (E132)
Monocaprilocaprato de glicerol
Laurilsulfato de sódio (E487)
Laca de alumínio FCF azul brilhante (E133)

### 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 qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policloreto de vinilo (PVC)/PCTFE/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)/PCTFE/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/1/20/1424/001 - 011

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

Data da primeira autorização: 27 de março 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.