

Nustendi®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

180/10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NUSTENDI®

ácido bempedoico

ezetimiba

APRESENTAÇÕES

NUSTENDI® é apresentado em embalagens com 7 ou 30 comprimidos revestidos de ácido bempedoico e ezetimiba na concentração de 180 mg/10 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de NUSTENDI® 180 mg/10 mg contém:

ácido bempedoico..... 180 mg

ezetimiba.....10 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona, laurilsulfato do sódio, dióxido de silício coloidal, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, monocaprilocaprato de glicerila, azul brilhante, azul de indigotina 132 laca de alumínio

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- Em combinação com uma estatina em pacientes incapazes de atingir as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina além de ezetimiba;
- Sozinho em pacientes que são intolerantes a estatinas ou para os quais uma estatina é contraindicada e são incapazes de atingir as metas de LDL-C apenas com ezetimiba.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hiperlipidemia primária

Foi demonstrado que a ezetimiba 10 mg reduz a frequência de eventos cardiovasculares. O efeito do ácido bempedoico na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

O estudo 1002-053 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, de 12 semanas para avaliar a segurança e eficácia de NUSTENDI® em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH), doença cardiovascular aterosclerótica ou múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular. O estudo incluiu 301 pacientes, na análise primária, randomizados 2:2:2:1 para receber NUSTENDI® por via oral na dose de 180 mg/10 mg uma vez ao dia (n = 86), ácido bempedoico 180 mg uma vez ao dia (n = 88), ezetimiba 10 mg uma vez ao dia (n = 86), ou placebo uma vez ao dia (n = 41) como complemento de uma terapia com estatinas máxima tolerada. A terapia com estatinas máxima tolerada pode incluir regimes de estatinas além da posologia diária, ou nenhuma estatina. Os pacientes foram estratificados por risco cardiovascular e intensidade basal de estatina. Pacientes em uso de sinvastatina 40 mg uma vez ao dia ou mais foram excluídos do estudo.

As características demográficas e da doença de base foram equilibradas entre os braços de tratamento. No geral, a idade média no início do estudo foi de 64 anos (intervalo: 30 a 87 anos), 50% tinham ≥ 65 anos, 50% eram mulheres, 81% brancos, 17% negros, 1% asiáticos e 1% outros. No momento da randomização, 61% dos pacientes estavam recebendo o NUSTENDI®, 69% dos pacientes ácido bempedoico, 63% dos pacientes ezetimiba e 66% dos pacientes que estavam recebendo o placebo estavam em terapia com estatina, 36% dos doentes a tomar NUSTENDI®, 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. A média basal de LDL-C foi de 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). A maioria dos pacientes (94%) completou o estudo.

O principal desfecho de eficácia do estudo foi a alteração percentual da linha de base de LDL-C até a Semana 12. A diferença entre NUSTENDI® e o placebo na alteração percentual média de LDL-C desde o início até a Semana 12 foi de -38% (IC 95%: -47%; -30%; $p < 0,0001$). Os efeitos máximos de redução do LDL-C foram observados já na Semana 4 e a eficácia foi mantida durante todo o estudo. Para informações adicionais dos resultados, consulte a Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos do tratamento de NUSTENDI® nos parâmetros lipídicos em pacientes em regimes de estatina de base (% média de mudança da linha de base para a 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
MQ Média (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
MQ Média (EP)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
MQ Média (EP)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
CT, n	86	88	86	41
MQ Média (EP)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (3)

apo B = apolipoproteína B; HDL-C = colesterol de lipoproteína de alta densidade, LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão; CT = colesterol total.

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

Administração de ácido bempedoico na terapia de base com ezetimiba.

O estudo *CLEAR Tranquility* (1002-048) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 12 semanas que avaliou a eficácia do ácido bempedoico versus placebo na redução do LDL-C quando adicionado à ezetimiba em pacientes com LDL-C elevado que tinham um histórico de intolerância a estatinas e foram incapazes de tolerar mais do que a dose inicial mais baixa aprovada de uma estatina. O estudo incluiu 269 pacientes randomizados 2:1 para receber ácido bempedoico (n = 181) ou placebo (n = 88) como adjuvante de 10 mg de ezetimiba diariamente por 12 semanas.

A média basal de LDL-C foi de 127,6 mg/dL e a mediana de PCRas basal foi de 2,2 mg/L. No momento da randomização, 33% dos pacientes com ácido bempedoico versus 28% com placebo estavam recebendo terapia com estatina em doses menores ou iguais às mais baixas aprovadas.

A administração de ácido bempedoico a pacientes em terapia de base com ezetimiba reduziu significativamente o LDL-C desde o início até a semana 12 em comparação com placebo e ezetimiba ($p < 0,001$). A administração de ácido bempedoico com terapia de base com ezetimiba também reduziu significativamente o não-HDL-C, apo B, CT e PCRas (ver Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos do tratamento do ácido bempedoico em comparação com placebo em pacientes intolerantes a estatina em terapia de base com ezetimiba (alteração percentual média da linha de base até a Semana 12)



Daiichi-Sankyo

	Estudo 1002-048 (N = 269)	
	Ácido bempedoico 180 mg + ezetimiba 10 mg n = 181	Placebo + ezetimiba 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
MQ Média	-23,5	5,0
não-HDL-C ^a , n	175	82
MQ Média	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
MQ Média	-14,6	4,7
CT ^a , n	176	82
MQ Média	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteína B; IC=intervalo de confiança; HDL-C=colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL C=colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MQ=mínimos quadrados; CT = colesterol total.

Estatina de base: atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina

A alteração percentual da linha de base foi analisada usando análise de covariância (ANCOVA), com estratos de tratamento e randomização como fatores e parâmetro lipídico de linha de base como covariável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

Absorção

NUSTENDI®

A biodisponibilidade dos comprimidos de NUSTENDI® foi semelhante em relação à coadministração de comprimidos individuais de ezetimiba. Os valores de C_{máx} para o ácido bempedoico e seu metabólito ativo (ESP15228) foram semelhantes entre as formulações, mas os valores de C_{max} de ezetimiba-glucoronídeo e ezetimiba foram aproximadamente 22% e 13% mais baixos, respectivamente, para NUSTENDI® em relação aos comprimidos individuais coadministrados. Dada uma extensão geral semelhante da exposição ao ezetimiba-glucoronídeo e à ezetimiba (medida pela AUC), é improvável que uma C_{max} inferior a 22% seja clinicamente significativa.

Não foi observada interação farmacocinética clinicamente significativa quando a ezetimiba foi coadministrada com ácido bempedoico. A AUC e C_{max} da ezetimiba total (ezetimiba e sua forma glicuronídeo) e do glicuronídeo de ezetimiba aumentaram aproximadamente 1,6 e 1,8 vezes, respectivamente, quando uma dose única de ezetimiba foi tomada com ácido bempedoico no estado estacionário. Este aumento é provavelmente devido à inibição do OATP1B1 pelo ácido

bempedoico, o que resulta na diminuição da captação hepática e subsequentemente na diminuição da eliminação do glicuronídeo de ezetimiba. Os aumentos na AUC e Cmax da ezetimiba foram inferiores a 20%.

Ácido bempedoico

Os dados farmacocinéticos indicam que o ácido bempedoico é absorvido com um tempo mediano até a 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 Cmax 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, respectivamente. 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 administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (ezetimiba-glicuronídeo). A Cmax média ocorre dentro de 1 a 2 horas para ezetimiba-glicuronídeo e 4 a 12 horas para ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, pois o composto é praticamente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção. A ezetimiba sofre circulação enterohepática significativa, sendo possível observar múltiplos picos de ezetimiba

Efeito dos Alimentos

Após a administração de NUSTENDI® em indivíduos saudáveis com o café da manhã com alto teor de gordura e alto teor calórico, a AUC do ácido bempedoico e da ezetimiba foi comparável ao estado de jejum. Comparado ao estado de jejum, o estado alimentado resultou em reduções de 30% e 12% na Cmax e atrasos de 2 horas e 2,5 horas no tempo médio para atingir a concentração máxima (tmax) de ácido bempedoico e ezetimiba, respectivamente. Uma diminuição de 12% na AUC do ezetimiba glucoronídeo foi observada sob alimentação em relação às condições de jejum. Além disso, houve uma diminuição de 42% na Cmax sob alimentação em relação às condições de jejum.

Este efeito dos alimentos não é considerado clinicamente significativo.

Distribuição

Ácido bempedoico

O volume aparente de distribuição do ácido bempedoico (V/F) foi de 18 L. A ligação às proteínas plasmáticas do ácido bempedoico, seu glicuronídeo e seu metabólito ativo, ESP15228, foi de 99,3%, 98,8% e 99,2%, respectivamente. O ácido bempedoico não se divide em células sanguíneas.

Ezetimiba

A ezetimiba e a ezetimiba-glicuronídeo ligam-se 99,7% e 88% a 92% às proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Metabolismo

Ácido bempedoico

A principal via de eliminação do ácido bempedoico é através do metabolismo do acil glicuronídeo. O ácido bempedoico também é reversivelmente convertido em um metabólito ativo (ESP15228) com base na atividade da aldoceto redutase observada *in vitro* no fígado humano. A razão média de metabólito AUC no plasma/fármaco original para ESP15228 após administração de dose repetida foi de 18% e permaneceu constante ao longo do tempo. Ambos os compostos são convertidos em conjugados de glicuronídeos inativos *in vitro* por UGT2B7. O ácido bempedoico, ESP15228 e suas respectivas formas conjugadas foram detectados no plasma com o ácido bempedoico representando a maioria (46%) da AUC_{0-48h} e seu glicuronídeo sendo o próximo mais prevalente (30%). ESP15228 e seu glicuronídeo representaram 10% e 11% da AUC_{0-48h} do plasma, respectivamente.

A C_{max} e a AUC no estado estacionário do metabólito ativo equipotente (ESP15228) do ácido bempedoico em pacientes com hipercolesterolemia foram de 3,0 (1,4) microgramas/ml e 54,1 (26,4) microgramas·h/ml, respectivamente. O ESP15228 provavelmente fez uma pequena contribuição para a atividade clínica geral do ácido bempedoico com base na exposição sistêmica e nas propriedades farmacocinéticas.

Ezetimiba



Daichi-Sankyo

Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado que a ezetimiba não induz enzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e medicamentos conhecidos por serem metabolizados pelos citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 ou N-acetiltransferase. A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado via conjugação de glicuronídeos (uma reação de fase II) com subsequente excreção biliar. Metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) foi observado em todas as espécies avaliadas. Ezetimiba e ezetimiba-glicuronídeo são os principais compostos derivados de drogas detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10% a 20% e 80% a 90% da droga total no plasma, respectivamente. Tanto a ezetimiba quanto a ezetimiba-glicuronídeo são eliminadas lentamente do plasma com evidência de reciclagem entero-hepática significativa.

Excreção

Ácido bempedoico

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

Após administração oral única de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 vezes a dose recomendada aprovada), aproximadamente 62,1% da dose total (ácido bempedoico e seus metabólitos) foi recuperada na urina, principalmente como o conjugado acil glicuronídeo do ácido bempedoico, e aproximadamente 25,4% foi recuperado nas fezes. Menos de 5% da dose administrada foi excretada como ácido bempedoico inalterado nas fezes e na urina combinados.

Ezetimiba

Após a administração oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, a ezetimiba total (ezetimiba e ezetimiba-glicuronídeo) representou aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. Aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente, em um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, não havia níveis detectáveis de radioatividade no plasma. A meia-vida da ezetimiba e da ezetimiba-glicuronídeo é de aproximadamente 22 horas.

Farmacocinética em populações especiais:

Insuficiência renal

Ácido bempedoico

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em dados agrupados de todos os ensaios clínicos ($n = 2261$) para avaliar ainda mais os efeitos da função renal na AUC no estado de equilíbrio do ácido bempedoico. Em comparação com pacientes com função renal normal, as exposições médias de ácido bempedoico foram maiores em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada em 1,4 vezes (IC 90%: 1,3, 1,4) e 1,9 vezes (IC 90%: 1,7, 2,0), respectivamente.

Há informações limitadas em pacientes com insuficiência renal grave; num estudo de dose única, a AUC do ácido bempedoico aumentou 2,4 vezes em doentes ($n=5$) com comprometimento renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) em comparação com aqueles com função renal normal. Os estudos clínicos de NUSTENDI® não incluíram doentes com doença renal terminal em diálise.

Ezetimiba

Após uma dose única de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave ($n = 8$; média de $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com indivíduos saudáveis ($n=9$). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Um paciente adicional neste estudo (pós-transplante renal e recebendo vários medicamentos, incluindo ciclosporina) teve uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total.

Insuficiência hepática

NUSTENDI® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba.

Ácido bempedoico

A farmacocinética do ácido bempedoico e do respetivo metabolito (ESP15228) foi estudada em doentes com função hepática normal ou com comprometimento hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B), após a administração de uma dose única ($n=8/\text{grupo}$). 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%, respectivamente, nos doentes com comprometimento hepático ligeiro e 14% e 16%, respetivamente, nos doentes com comprometimento 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 aproximadamente 1,7 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve (classificação Child-Pugh A), em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo de dose múltipla de 14 dias (10 mg por dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (classificação Child-Pugh B), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e Dia 14 em comparação com indivíduos saudáveis.

Farmacocinética em outras populações específicas:

Ácido bempedoico

Dos 3.621 pacientes tratados com ácido bempedoico nos estudos controlados com placebo, 2.098 (58%) tinham > 65 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre estes pacientes e os pacientes mais jovens.

A farmacocinética do ácido bempedoico não foi afetada pela idade, sexo ou raça. O peso corporal foi uma covariável estatisticamente significativa. O quartil mais baixo de peso corporal (<73 kg) foi associado a uma exposição aproximadamente 30% maior. O aumento na exposição não foi clinicamente significativo e não são recomendados ajustes de dose com base no peso.

Ezetimiba

Pacientes geriátricos: Em um estudo de dose múltipla com ezetimiba administrado 10 mg uma vez ao dia por 10 dias, as concentrações plasmáticas de ezetimiba total foram cerca de 2 vezes maiores em indivíduos saudáveis mais velhos (≥ 65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens. A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre idosos e jovens tratados com ezetimiba.

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

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agentes modificadores dos lipídios em associação com outros fármacos, código ATC: C10BA10

Mecanismo de ação

NUSTENDI® contém ácido bempedoico e ezetimiba, dois compostos redutores de LDL-C com mecanismos de ação complementares. NUSTENDI® 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 colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) pela inibição da síntese de colesterol no fígado. 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 ativação da coenzima A (CoA) pela acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa (ACSVL1) para bempedoil-CoA. ACSVL1 é expresso principalmente no fígado e não no músculo esquelético. A inibição do ACL pelo bempedoil-CoA resulta na diminuição da síntese de colesterol no fígado e reduz o LDL-C no sangue através da regulação positiva dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade. Além disso, a inibição do ACL pelo bempedoil-CoA resulta na supressão concomitante da biossíntese de ácidos graxos hepáticos.

Ezetimiba

A ezetimiba reduz o colesterol no sangue ao inibir a absorção do colesterol pelo intestino delgado. O alvo molecular da ezetimiba demonstrou ser o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que está envolvido na captação intestinal de colesterol e fitoesteróis. A ezetimiba localiza-se na borda em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, levando a uma diminuição na entrega de colesterol intestinal ao fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de ácido bempedoico e ezetimiba, isoladamente e em combinação com outros medicamentos modificadores dos lipídios, 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.

Como os pacientes com diabetes apresentam risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica, os ensaios clínicos do ácido bempedoico incluíram pacientes com diabetes

mellitus. Entre o subgrupo de pacientes com diabetes, foram observados níveis mais baixos de hemoglobina A1c (HbA1c) em comparação com placebo (em média 0,2%). Em pacientes sem diabetes, não foi observada diferença na HbA1c entre ácido bempedoico e placebo e não houve diferenças nas taxas de hipoglicemia.

Eletrofisiologia cardíaca

Um ensaio QT foi realizado para o ácido bempedoico. Com uma dose de 240 mg (1,3 vezes a dose recomendada aprovada), o ácido bempedoico não prolonga o intervalo QT de forma clinicamente relevante.

O efeito da ezetimiba ou do regime combinado NUSTENDI® no intervalo QT não foi avaliado.

Dados de segurança pré-clínica

Nustendi

Coadministração de ácido bempedoico com doses de ezetimiba em ratos com exposições sistêmicas totais > 50 vezes a exposição clínica humana não alterou o perfil toxicológico do ácido bempedoico ou da ezetimiba. O ácido bempedoico em combinação com a ezetimiba não alterou os efeitos no perfil de desenvolvimento embriofetal do ácido bempedoico ou da ezetimiba.

Ácido bempedoico

A bateria padrão de estudos de genotoxicidade não identificou qualquer potencial mutagênico ou clastogênico do ácido bempedoico. Em estudos de carcinogenicidade ao longo da vida em roedores, o ácido bempedoico aumentou a incidência de tumores hepatocelulares e foliculares da glândula tiroide em ratos machos e de tumores hepatocelulares em ratinhos machos. Dado que estes são tumores comuns observados em bioensaios ao longo da vida dos roedores e o mecanismo de tumorigênese é secundário a uma ativação do PPAR alfa específica do roedor, não se considera que estes tumores se traduzam em risco humano.

O aumento do peso do fígado e a hipertrofia hepatocelular foram observados apenas em ratos e foram parcialmente revertidos após a recuperação de 1 mês com ≥ 30 mg/kg/dia ou 4 vezes a exposição em humanos com 180 mg. Alterações reversíveis e não adversas nos parâmetros laboratoriais indicativos desses efeitos hepáticos, reduções nos glóbulos vermelhos e parâmetros de coagulação e aumentos no nitrogênio ureico e na creatinina foram observadas em ambas as

espécies em doses toleradas. O NOAEL para resposta adversa nos estudos crônicos foi de 10 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia associados a exposições inferiores e 15 vezes superiores à exposição humana a 180 mg em ratos e macacos, respetivamente.

O ácido bempedoico não foi teratogênico ou tóxico para embriões ou fetos em coelhas grávidas em doses de até 80 mg/kg/dia ou 12 vezes a exposição sistêmica em humanos com 180 mg. Ratas grávidas que receberam ácido bempedoico a 10, 30 e 60 mg/kg/dia durante a organogênese apresentaram diminuição do número de fetos viáveis e redução do peso corporal fetal com ≥ 30 mg/kg/dia ou 4 vezes a exposição sistêmica em humanos com 180 mg. Foi observada uma incidência aumentada de achados esqueléticos fetais (escápula e costelas dobradas) em todas as doses, em exposições abaixo da exposição sistêmica em humanos com 180 mg. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, ratas grávidas que receberam ácido bempedoico a 5, 10, 20 e 30 mg/kg/dia durante a gravidez e lactação tiveram efeitos maternos adversos a ≥ 20 mg/kg/dia e reduções no número de filhotes vivos e sobrevivência dos filhotes, crescimento e aprendizado e memória dos filhotes em ≥ 10 mg/kg/dia, com exposições maternas a 10 mg/kg/dia, menos do que a exposição em humanos a 180 mg.

A administração de ácido bempedoico a ratos machos e fêmeas antes do acasalamento e até o 7º dia de gestação nas fêmeas resultou em alterações na ciclicidade estral, diminuição do número de corpos lúteos e implantes em ≥ 30 mg/kg/dia sem efeitos na fertilidade masculina ou feminina ou nos parâmetros espermáticos com 60 mg/kg/dia (4 e 9 vezes a exposição sistêmica em humanos com 180 mg, respetivamente).

Ezetimiba

Estudos em animais sobre a toxicidade crónica da ezetimiba não identificaram órgãos-alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/dia) a concentração de colesterol na bile cística aumentou por um fator de 2,5 a 3,5. No entanto, num estudo de um ano em cães aos quais foram administradas doses até 300 mg/kg/dia, não foi observado aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. O significado destes dados para humanos não é conhecido. Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica da ezetimiba.

Em estudos de coadministração com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente aqueles tipicamente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento apenas com estatinas. Isto é

atribuído a interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na terapia de coadministração. Miopatias ocorreram em ratos somente após exposição a doses que foram várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível de AUC para estatinas e 500 a 2.000 vezes o nível de AUC para os metabolitos activos).

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

A ezetimiba não teve efeito na fertilidade de ratos machos ou fêmeas, nem foi considerada teratogênica em ratos ou coelhos, nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratas e coelhas grávidas que receberam doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia. A coadministração de ezetimiba e estatinas não foi teratogênica em ratos. Em coelhas grávidas foi observado um pequeno número de deformidades esqueléticas (fusão de vértebras torácicas e caudais, número reduzido de vértebras caudais). A coadministração de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos embrioletais.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

NUSTENDI® é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes;
- Gravidez (Vide Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Amamentação (Vide Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Utilização concomitante com sinvastatina > 40 mg por dia;
- Quando NUSTENDI® é coadministrado com uma estatina é contra-indicado em pacientes com doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicáveis nas transaminases séricas.
- Quando NUSTENDI® é coadministrado com uma estatina, consulte a bula do medicamento dessa terapêutica específica com estatinas.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio e azul brilhante.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco potencial de miopatia com uso concomitante de estatinas

O ácido bempedoico aumenta as concentrações plasmáticas das estatinas. As estatinas ocasionalmente causam miopatia. Em casos raros, a miopatia pode assumir a forma de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobínúria e pode levar à morte. Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos muito raros de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise estava tomando estatina concomitantemente com ezetimiba.

Os pacientes que recebem NUSTENDI[®] como terapia adjuvante de uma estatina devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao uso de altas doses de estatinas. Todos os pacientes que recebem NUSTENDI[®] além de uma estatina devem ser avisados do potencial aumento do risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor muscular inexplicável, sensibilidade ou fraqueza. Se estes sintomas ocorrerem enquanto um doente estiver recebendo tratamento com NUSTENDI[®] e uma estatina, deve considerar-se uma dose máxima mais baixa da mesma estatina ou de uma estatina alternativa, ou a descontinuação de NUSTENDI[®] e o início de uma terapêutica hipolipemiante alternativa, sob monitorização cuidadosa dos níveis lipídicos e reações adversas. Se a miopatia for confirmada por um nível de creatina fosfoquinase (CPK) $> 10\times$ 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 $> 10\times$ LSN com ácido bempedoico e terapêutica de base com sinvastatina 40 mg. Não devem ser utilizadas doses de sinvastatina > 40 mg com NUSTENDI[®].

Aumento do ácido úrico sérico

O ácido bempedoico pode aumentar o nível sérico de ácido úrico devido à inibição da OAT2 tubular renal e pode causar ou exacerbar hiperuricemia e precipitar gota em doentes com história clínica de gota ou predisposição para gota. O tratamento com NUSTENDI[®] deve ser descontinuado se aparecer hiperuricemia acompanhada de sintomas de gota.

Enzimas hepáticas elevadas

Em ensaios clínicos, foram notificados aumentos $> 3\times$ LSN nas enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) com ácido bempedoico. Estas elevações foram assintomáticas e não associadas a elevações $\geq 2\times$ LSN na bilirrubina ou com



Daichi-Sankyo

colestase e retornaram aos valores basais com a continuação do tratamento ou após a descontinuação da terapia. Em ensaios controlados de coadministração em doentes a receber ezetimiba com uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases ($\geq 3 \times$ LSN). Testes de função hepática devem ser realizados no início da terapia. O tratamento com NUSTENDI® deve ser interrompido se persistir um aumento das transaminases $> 3 \times$ LSN).

Uso em populações especiais

Insuficiência renal

A experiência com ácido bempedoico em doentes com comprometimento renal grave (definido como TFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) é limitada e os doentes com doença renal terminal em diálise não foram estudados com ácido bempedoico. Pode ser necessária monitorização adicional de reações adversas nestes doentes quando NUSTENDI® é administrado.

Insuficiência hepática

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh B e C), NUSTENDI® não é recomendado nestes pacientes.

Fibratos

A segurança e eficácia da ezetimiba administrada com fibratos não foram estabelecidas. Se houver suspeita de colelitíase num doente a receber NUSTENDI® e fenofibrato, estão indicados exames da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser descontinuada.

Ciclosporina

Deve-se ter cautela ao iniciar NUSTENDI® no tratamento com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber NUSTENDI® e ciclosporina.

Anticoagulantes

Se NUSTENDI® for adicionado à varfarina, a outros anticoagulantes cumarínicos ou à fluindiona, o Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser adequadamente monitorizado.

Contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. As pacientes devem ser aconselhadas a parar de tomar NUSTENDI® antes de interromper as medidas contraceptivas se planejam engravidar.

Excipientes

NUSTENDI[®] contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Uso em populações específicas

Gravidez

NUSTENDI[®] está contraindicado durante a gravidez.

Os dados sobre a utilização de NUSTENDI[®] em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados. Estudos em animais com ácido bempedoico demonstraram toxicidade reprodutiva.

Como o ácido bempedoico diminui a síntese do colesterol e possivelmente a síntese de outros derivados do colesterol necessários ao desenvolvimento fetal normal, NUSTENDI[®] pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. NUSTENDI[®] deve ser descontinuado antes da concepção ou assim que a gravidez for reconhecida.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Lactação

Não se sabe se o ácido bempedoico/metabolitos ou a ezetimiba/metabolitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres que tomam NUSTENDI[®] não devem amamentar os seus filhos. NUSTENDI[®] está contraindicado durante a amamentação.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de NUSTENDI® na fertilidade humana. Com base em estudos em animais, não são esperados efeitos na reprodução ou fertilidade com NUSTENDI®.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

NUSTENDI® tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve-se ter em conta que foram notificadas tonturas com NUSTENDI®.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio e azul brilhante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interação farmacocinética com NUSTENDI®. As interações medicamentosas que foram identificadas em estudos com ácido bempedoico ou ezetimiba determinam as interações que podem ocorrer com NUSTENDI®.

Fibratos

A administração concomitante de fenofibrato ou genfibrozil aumentou modestamente as concentrações totais de ezetimiba (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respectivamente). O fenofibrato pode aumentar a excreção de colesterol na bile, levando à colelitíase. Num estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bÍlis da vesícula biliar (ver secção 5.3). Um risco litogênico associado ao uso terapêutico de Nustendi® não pode ser descartado.

Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo NUSTENDI® e fenofibrato, avaliação da vesícula biliar são indicados e terapia hipolipemiante alternativa deve ser considerada.

Ciclosporina

Em um estudo de oito pacientes pós-transplante renal com depuração de creatinina > 50 mL/min em uma dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou em um aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 a 7,9 vezes) na AUC média da ezetimiba total em comparação com uma população de controle saudável, recebendo ezetimiba isoladamente, de outro estudo (n = 17). Em um estudo diferente, um paciente transplantado renal com insuficiência

renal grave que estava recebendo ciclosporina e vários outros medicamentos demonstrou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com controles concomitantes recebendo ezetimiba isoladamente. Em um estudo cruzado de dois períodos em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba por 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina no Dia 7 resultou em um aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (intervalo de diminuição de 10% a 51% aumento) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina isolada. Não foi realizado um estudo controlado sobre o efeito da ezetimiba coadministrada na exposição à ciclosporina em pacientes com transplante renal. Deve-se ter cautela ao iniciar NUSTENDI® no contexto de ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em pacientes que administrarão NUSTENDI® e ciclosporina.

Colestiramina

A administração concomitante de colestiramina diminuiu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba mais ezetimiba-glicuronídeo) em aproximadamente 55%. A redução incremental do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) devido à adição de NUSTENDI® à colestiramina pode ser diminuída por esta interação.

Interações medicamentosas mediadas por transportados

Estudos de interação medicamentosa in vitro sugerem que o ácido bempedoico, assim como seu metabólito ativo e a forma glicuronídica, não são substratos de transportadores de drogas comumente caracterizados, com exceção do ácido bempedoico glicuronídeo, que é um substrato OAT3. O ácido bempedoico e o respectivo 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) 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. 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.

Probenecida

A probenecida, um inibidor da conjugação do glucuronídeo, foi estudada para avaliar o efeito potencial desses inibidores na farmacocinética do ácido bempedoico. A administração de 180 mg de ácido bempedoico com probenecida no estado estacionário resultou num aumento de 1,7 vezes

na AUC do ácido bempedoico e num aumento de 1,9 vezes na AUC do metabolito ativo do ácido bempedoico (ESP15228). Estas elevações não são clinicamente significativas e não têm impacto nas recomendações posológicas.

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 supratrapêutica de 240 mg de ácido bempedoico.

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

Anticoagulantes

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não teve efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina em um estudo com doze homens adultos saudáveis. No entanto, houve relatos pós-comercialização de aumento do INR em pacientes que receberam ezetimiba adicionada à varfarina ou fluindiona.

Se a administração de NUSTENDI[®] for adicionado à varfarina, outros anticoagulantes cumarínicos ou fluindiona, a razão normalizada internacional deve ser monitorada adequadamente.

Outras Interações Estudadas

O ácido bempedoico não teve efeito na farmacocinética do contraceptivo oral noretindrona/etinilestradiol. Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve efeito na farmacocinética dos contraceptivos orais etinilestradiol e levonorgestrel. O ácido bempedoico não teve efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NUSTENDI® deve ser armazenado em temperatura de 15°C a 30°C, ao abrigo da umidade.

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de NUSTENDI® é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de NUSTENDI® são azuis, ovais, com a inscrição “818” em uma das faces e a inscrição “ESP” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de NUSTENDI® é de 180 mg/10 mg (um comprimido) administrado uma vez ao dia com ou sem alimentos.

NUSTENDI® deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Coadministração com sequestrantes de ácidos biliares

A administração de NUSTENDI® deve ocorrer pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

Terapia 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 doentes com hipercolesterolemia grave e alto risco de

complicações cardiovasculares, que não atingiram os seus objetivos de tratamento com doses mais baixas e quando os benefícios são esperados superam os riscos potenciais).

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com comprometimento renal leve ou moderado. Existem dados limitados disponíveis em doentes com comprometimento renal grave (definido como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) e doentes com doença renal terminal (DRT) em diálise não foram estudados com ácido bempedoico. Pode ser necessária monitorização adicional de reações adversas nestes doentes quando NUSTENDI[®] é administrado.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico em doentes com comprometimento hepático ligeiro (Child-Pugh A). O tratamento com NUSTENDI[®] não é recomendado em doentes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba.

População pediátrica

A segurança e eficácia de NUSTENDI[®] em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Em ensaios clínicos agrupados controlados por placebo com ácido bempedoico, mais doentes em uso de ácido bempedoico em comparação com placebo interromperam 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%), embora as diferenças entre o ácido bempedoico e o placebo não tenham sido significativas.

Lista tabulada de reações adversas



Daichi-Sankyo

As reações adversas relatadas com NUSTENDI® (ácido bempedoico e ezetimiba) são exibidas na Tabela 3 por classe de sistema de órgãos e frequência. Quaisquer reações adversas adicionais que tenham sido notificadas com ácido bempedoico ou ezetimiba também foram apresentadas para fornecer um perfil de reações adversas mais abrangente para NUSTENDI®.

As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas com NUSTENDI®

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Reações adversas	Frequências
Reações adversas com NUSTENDI®		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia Hemoglobina diminuída	Comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hiperuricemia ^a Diminuição do apetite	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Dor de cabeça	Comum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Constipação Diarreia Dor abdominal Náusea Boca seca Flatulência Gastrite	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Teste de função hepática aumentado ^b	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas Espasmos musculares Mialgia Dor nas extremidades Artralgia	Comum
Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga Astenia	Comum
Reações adversas adicionais com ácido bempedoico		
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Gota	Comum



Daichi-Sankyo

Distúrbios hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada	Comum
	Alanina aminotransferase aumentada	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Aumento da ureia no sangue Taxa de filtração glomerular diminuída	Incomum
Reações adversas adicionais com ezetimiba		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Desconhecido
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema	Desconhecido
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Paraestesia ^c	Desconhecido
Distúrbios vasculares	Ondas de calor	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Desconhecido
Problemas gastrointestinais	Dispepsia Doença do refluxo gastroesofágico	Incomum
	Pancreatite	Desconhecido
Distúrbios hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada Gamaglutamiltransferase aumentada	Incomum
	Hepatite Colelitíase Colecistite	Desconhecido
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido ^c	Incomum
	Eritema multiforme	Desconhecido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	CPK do sangue aumentado	Comum
	Dor no pescoço Fraqueza muscular ^c	Incomum
	Miopatia/rabdomiólise	Desconhecido
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no peito Dor Edema periférico ^c	Incomum

a. A hiperuricemia inclui hiperuricemia e ácido úrico aumentado

b. Teste de função hepática aumentado inclui teste de função hepática aumentado e teste de função hepática anormal

c. Reações adversas com ezetimiba coadministrada com uma estatina

Descrição de reações adversas selecionadas

Ácido úrico sérico aumentado

NUSTENDI® aumenta o ácido úrico sérico provavelmente devido à inibição do transportador tubular renal OAT2 pelo ácido bempedoico. Um aumento médio de 0,6 mg/dL no ácido úrico em comparação com o tratamento de base foi observado com NUSTENDI® na semana 12. As elevações do ácido úrico sérico geralmente ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento e retornaram ao tratamento de base após a descontinuação do tratamento. Não houve relatos de gota com NUSTENDI®. Nos estudos agrupados de ácido bempedoico, controlados por placebo, a gota foi relatada em 1,4% dos pacientes tratados com ácido bempedoico e em 0,4% dos pacientes tratados com placebo. Em ambos os grupos de tratamento, os pacientes que relataram gota eram mais propensos a ter histórico médico de gota e/ou níveis basais de ácido úrico acima do limite superior de normalidade (LSN).

Efeitos na creatinina sérica e nitrogênio ureico no sangue (NUS)

NUSTENDI® aumenta a creatinina sérica e o nitrogênio ureico no sangue. Um aumento médio de 0,02 mg/dL na creatinina sérica e um aumento médio de 2,7 mg/dL no NUS em comparação com o valor basal foram observados com NUSTENDI® na semana 12. As elevações da creatinina sérica e do NUS geralmente ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento, permaneceram estáveis e retornaram aos valores basais após a descontinuação da terapia.

As elevações observadas na creatinina sérica podem estar associadas à inibição do ácido bempedoico da secreção tubular renal de creatinina dependente de OAT2, representando uma interação droga-substrato endógeno e não parece indicar um agravamento da função renal. Este efeito deve ser considerado ao interpretar alterações na depuração de creatinina estimada em pacientes em terapia com NUSTENDI®, particularmente em pacientes com condições médicas ou recebendo medicamentos que requerem monitoramento da depuração de creatinina estimada.

Elevações de Enzimas Hepáticas

Elevações das transaminases hepáticas (AST e/ou ALT) de $\geq 3 \times$ LSN foram relatadas em 2,4% dos pacientes tratados com NUSTENDI® em comparação com nenhum paciente recebendo placebo. Em quatro ensaios clínicos controlados de ácido bempedoico, a incidência de elevações ($\geq 3 \times$ LSN) nos níveis de transaminase hepática (AST e/ou ALT) foi de 0,7% para pacientes tratados com ácido bempedoico e 0,3% para placebo. Em ensaios clínicos controlados de combinação de ezetimiba iniciados concomitantemente com uma estatina, a incidência de elevações consecutivas ($\geq 3 \times$ LSN) nos níveis de transaminase hepática foi de 1,3% para



Daiichi-Sankyo

pacientes tratados com ezetimiba administrado com estatinas e 0,4% para pacientes tratados apenas com estatinas. As elevações das transaminases com ácido bempedoico ou ezetimiba não estavam associadas a outras evidências de disfunção hepática.

Hemoglobina diminuída

Nos estudos agrupados de ácido bempedoico, controlados por placebo, foi observada uma diminuição na hemoglobina desde a linha de base de ≥ 2 g/dL e $<$ limite inferior do normal (LLN) em 4,6% dos pacientes no grupo de ácido bempedoico em comparação com 1,9% dos pacientes em placebo. Decréscimos na hemoglobina superiores a 5 g/dL e $<$ LLN foram relatados em taxas semelhantes nos grupos de ácido bempedoico e placebo (0,2% versus 0,2%, respectivamente). As diminuições na hemoglobina geralmente ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento e retornaram à linha de base após a descontinuação do tratamento. Entre os pacientes que apresentavam valores normais de hemoglobina no início do estudo, 1,4% no grupo do ácido bempedoico e 0,4% no grupo placebo apresentaram valores de hemoglobina abaixo do LIN durante o tratamento. Anemia foi relatada em 2,5% dos pacientes tratados com ácido bempedoico e 1,6% dos pacientes tratados com placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e instituídas medidas de suporte conforme necessário.

Ácido bempedoico

Doses de até 240 mg/dia (1,3 vezes a dose recomendada aprovada) foram administradas em estudos clínicos sem evidência de toxicidade limitante da dose. Não foram observadas reações adversas em estudos com animais em exposições até 14 vezes maiores do que aquelas em pacientes tratados com ácido bempedoico na dose de 180 mg uma vez ao dia.

Ezetimiba

Em estudos clínicos, a administração de ezetimiba, 50 mg/dia a 15 indivíduos saudáveis por até 14 dias, ou 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária por até 56 dias, foi



geralmente bem tolerada. Em animais, nenhuma toxicidade foi observada após doses orais únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba em ratos e camundongos e 3.000 mg/kg em cães.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0454.0195

Produzido por:

Piramal Pharma Limited
Madhya Pradesh, Índia

Importado e Registrado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP
CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HCP-NUS-C2-1225-R02

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/12/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	(180 +10) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 7 (180 +10) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30
06/08/2025	1013503/25-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	(180 +10) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 7 (180 +10) MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30