BEMPENAL®

ácido bempedoico

180 mg

Comprimidos Recubiertos - Vía Oral

Medicamento con vigilancia adicional

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 180 mg, contiene:

Ácido bempedoico	180,00 mg
Celulosa microcristalina	
Lactosa	
Hidroxipropilcelulosa	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10AX15

INDICACIONES

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

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

- En combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina, o
- En monoterapia o en combinación con otros tratamientos para la reducción de los lípidos en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina.

Enfermedad cardiovascular

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

- En pacientes que toman la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin ezetimiba o,
- Solo o en combinación con ezetimiba en pacientes que no toleran las estatinas o para los que estas están contraindicadas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Debido a que los pacientes con diabetes presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, los ensayos clínicos con ácido bempedoico incluyeron a pacientes con diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes, se observaron niveles inferiores de HbA_{1c} en comparación con placebo (un promedio del 0,2 %). En pacientes sin diabetes, no se observó ninguna diferencia en el HbA_{1c} entre el ácido bempedoico y placebo y no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia.

Electrofisiología cardíaca:
A una dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis aprobada recomendada), el ácido bempedoico no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente significativo.

Farmacocinética

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

La administración concomitante de alimentos no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad oral del ácido bempedoico cuando se administró en comprimidos de 180 mg. Los alimentos ralentizan la velocidad de absorción del ácido bempedoico: la velocidad de absorción constante con alimentos es de 0,32/h.

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

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

La vía primaria de eliminación del ácido bempedoico es a través del metabolismo para formar acil glucurónido. El ácido bempedoico también se convierte de manera reversible a un metabolito activo (ESP15228) sobre la base de la actividad de la aldo-ceto reductasa observada *in vitro* del hígado humano. La relación del AUC plasmática media del metabolito/fármaco original para ESP15228 tras la administración de dosis repetidas fue del 18 % y permaneció constante en el tiempo. Ambos compuestos se convierten en conjugados de glucurónido inactivos *in vitro* por el UGT2B7.
El ácido bempedoico, ESP15228 y sus formas conjugadas respectivas se detectaron en plasma, representando el ácido bempedoico la mayoría (46 %) del $AUC_{0\text{-}48\ h}$ y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30 %). ESP15228 y su glucurónido representaban el 10 % y el 11 % del $AUC_{0\text{-}48\ h}$ plasmática, respectivamente.

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:
La farmacocinética del ácido bempedoico se evaluó en un análisis FC poblacional realizado con los datos agrupados de todos los ensayos clínicos para evaluar la función renal en el AUC en estado estacionario del ácido bempedoico y en un estudio farmacocinético de dosis únicas en pacientes con diversos grados de función renal. En comparación con los pacientes con función renal normal, las exposiciones medias de ácido bempedoico fueron superiores en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en 1,4 veces (intervalo de predicción [IP] 90 %: 1,3; 1,4) y en 1,9 veces (IP 90 %: 1,7; 2,0), respectivamente.

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

Insuficiencia hepática:
La farmacocinética del ácido bempedoico y su metabolito (ESP15228) se estudió en pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) tras una dosis única. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la $C_{máx}$ y el AUC medias del ácido bempedoico disminuyeron en un 11 % y un 22 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en un 14 % y un 16 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se espera que esto redunde en una menor eficacia. Por ello, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

El ácido bempedoico no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

No se dispone de datos sobre el efecto del ácido bempedoico en la fertilidad humana. La administración de ácido bempedoico a ratas macho y hembra antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación en hembras produjo cambios en el ciclo estral, redujo el número de cuerpos lúteos y de implantaciones a ≥ 30 mg/kg/día, sin efectos en la fertilidad de los machos o las hembras o los parámetros del esperma a 60 mg/kg/día (4 y 9 veces la exposición sistémica en humanos a 180 mg, respectivamente).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de ácido bempedoico es un comprimido de 180 mg tomado una vez al día.

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

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2), y no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a diálisis. Puede estar justificado realizar una vigilancia de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre ácido bempedoico.

Pacientes con insuficiencia hepática:
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe considerar la posibilidad de realizar periódicamente pruebas de la función hepática para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ácido bempedoico en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto
- Embarazo
- Lactancia
- Uso concomitante con simvastatina > 40 mg al día

ADVERTENCIAS

Riesgo potencial de miopatía con el uso concomitante de estatinas

El ácido bempedoico aumenta las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se debe vigilar a los pacientes que reciban ácido bempedoico como terapia adyuvante a una estatina por si sufriesen reacciones adversas que estén asociadas con el uso de dosis elevadas de estatinas. Las estatinas pueden provocar ocasionalmente miopatía. En casos raros, la miopatía puede adoptar la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y puede provocar la muerte. Se debe informar a todos los pacientes que reciban ácido bempedoico además de una estatina sobre el posible aumento del riesgo de miopatía e instar a comunicar enseguida cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular injustificados. Si esos síntomas se producen cuando el paciente está recibiendo tratamiento con ácido bempedoico y una estatina, se debe considerar una dosis máxima inferior de la misma estatina o una estatina alternativa o la suspensión de ácido bempedoico y el inicio de un tratamiento alternativo para la reducción de los lípidos, con una estrecha vigilancia de los niveles de lípidos y las reacciones adversas. Si se confirma la miopatía por un nivel de creatina-fosfocinasa (CPK) >10 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe suspender inmediatamente ácido bempedoico y cualquier estatina que el paciente esté tomando de manera concomitante.

La miositis con un nivel de CPK >10 x LSN se ha comunicado en raras ocasiones con ácido bempedoico y tratamiento de base con simvastatina 40 mg. No se deben usar dosis de simvastatina > 40 mg con ácido bempedoico.

Aumento del ácido úrico en suero

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

Elevación de las enzimas hepáticas

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

Medidas anticonceptivas en mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe proporcionar un asesoramiento adecuado sobre los métodos anticonceptivos efectivos e iniciar una anticoncepción eficaz. Se debe advertir a las pacientes que toman anticonceptivos orales con estrógenos de la posible pérdida de eficacia debida a diarrea y/o vómitos. Se debe aconsejar a las pacientes que contacten inmediatamente con su médico e interrumpan el tratamiento si están planeando quedar embarazadas o si quedan embarazadas.

Excipientes

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

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

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Se cuenta con poca experiencia con el ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal grave (definida como TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2), y no se ha estudiado en pacientes con ERT sometidos a diálisis. Puede estar justificado realizar una vigilancia adicional de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre ácido bempedoico.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe considerar la posibilidad de realizar periódicamente pruebas de la función hepática para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interacciones

- Efectos de otros medicamentos en el ácido bempedoico

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

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

- Efectos del ácido bempedoico en otros medicamentos

Estatinas:
Se evaluaron en ensayos clínicos las interacciones farmacocinéticas entre ácido bempedoico 180 mg y simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg. La administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 180 mg de ácido bempedoico en estado estacionario produjo un aumento de 2 veces la exposición al ácido de simvastatina. Se observaron elevaciones de 1,4 y 1,5 veces en el AUC de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina (administradas en dosis únicas) y/o de sus metabolitos principales cuando se administraron de manera concomitante con ácido bempedoico 180 mg. Se observaron elevaciones superiores cuando estas estatinas se administraron de manera concomitante con una dosis supraterapéutica de 240 mg de ácido bempedoico.

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

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

- Ezetimiba

El AUC y la $C_{máx}$ de ezetimiba total (ezetimiba y su forma glucurónida) y de ezetimiba glucurónido aumentaron aproximadamente 1,6 y 1,8 veces, respectivamente, cuando se administró una dosis única de ezetimiba con ácido bempedoico en estado estacionario. Este incremento se debe probablemente a la inhibición de OATP1B1 por el ácido bempedoico, que produce una reducción de la captación hepática y posteriormente una reducción de la eliminación de ezetimiba glucurónido. Los aumentos del AUC y de la $C_{máx}$ de ezetimiba fueron inferiores al 20 %. Estas elevaciones no son clínicamente significativas y no afectan a las recomendaciones posológicas.

- Otras interacciones estudiadas

El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de metformina ni en la farmacocinética del anticonceptivo oral noretisterona/etinilestradiol.

Embarazo

El uso de ácido bempedoico está contraindicado durante el embarazo.

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

Dado que el ácido bempedoico reduce la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otros derivados del colesterol necesarios para el desarrollo normal del feto, este medicamento puede provocar daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe suspender el uso de ácido bempedoico antes de la concepción o en cuanto se conozca el embarazo.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si el ácido bempedoico o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que tomen ácido bempedoico no deben amamantar a sus hijos.

El uso de ácido bempedoico está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto del ácido bempedoico en la fertilidad humana. Sobre la base de estudios en animales, no cabe esperar un efecto en la reproducción o la fertilidad con ácido bempedoico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del ácido bempedoico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con ácido bempedoico durante los ensayos fundamentales fueron hiperuricemia (3,8 %), dolor en las extremidades (3,1 %), anemia (2,5 %) y gota (1,4 %). El número de pacientes que recibieron ácido bempedoico y suspendieron el tratamiento fue mayor en comparación con los que recibieron placebo debido a espasmos musculares (0,7 % frente a 0,3 %), diarrea (0,5 % frente a < 0,1 %), dolor en las extremidades (0,4 % frente a 0) y náuseas (0,3 % frente a 0,2 %), aunque las diferencias entre ácido bempedoico y placebo no fueron significativas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con ácido bempedoico en estudios clínicos publicados para ambas indicaciones, se presentan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia en la Tabla 1.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
	Poco frecuentes	Disminución de la hemoglobina
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Gota Hiperuricemia[a]
	Poco frecuentes	Peso disminuido[b]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa
	Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento en las pruebas de la función hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disminución de la tasa de filtración glomerular
	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre

[a] La hiperuricemia incluye hiperuricemia y aumento del ácido úrico en sangre.
[b] (Estudio de resultados cardiovasculares) Únicamente se observó una disminución del peso en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) basal ≥ 30 kg/m^2, con una reducción media del peso corporal de −2,28 kg en el mes 36. La reducción media del peso corporal fue ≤ 0,5 kg en los pacientes con un IMC basal de 25 a < 30 kg/m^2. El ácido bempedoico no se asoció a un cambio medio del peso corporal en los pacientes con un IMC basal < 25 kg/m^2.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Elevaciones de las enzimas hepáticas:
Se han notificado aumentos en las transaminasas séricas (AST y/o ALT) con ácido bempedoico. En los estudios clínicos controlados, la incidencia de elevaciones (≥ 3 × LSN) de los niveles de transaminasas hepáticas fue del 0,7 % para los pacientes tratados con ácido bempedoico y del 0,3 % para el placebo. Estas elevaciones de las transaminasas no se asociaron con otros signos de disfunción hepática. En el estudio de resultados cardiovasculares, la incidencia de elevaciones >3 × LSN de los niveles de transaminasas hepáticas también se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ácido bempedoico (1,6 %) que en los pacientes tratados con placebo (1,0 %). Estas elevaciones de las transaminasas no se asociaron con otros signos de disfunción hepática

Aumento del ácido úrico en suero:
Se observaron aumentos del ácido úrico en suero en ensayos clínicos con ácido bempedoico posiblemente relacionados con la inhibición del OAT2 tubular renal. En los ensayos agrupados controlados con placebo se observó un aumento medio de 0,8 mg/dl (47,6 micromol/l) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales con ácido bempedoico en la semana 12. Las elevaciones del ácido úrico en suero normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. En los estudios de hiperlipidemia primaria, se comunicó gota en el 1,4 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares se observó un aumento medio de 47,6 micromol/l (0,8 mg/dl) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales en los pacientes tratados con ácido bempedoico en el mes 3, y también se comunicó gota con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ácido bempedoico (3,1 %) que en los pacientes tratados con placebo (2,1 %). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes que comunicaron gota tenían más posibilidades de presentar antecedentes de gota o niveles iniciales de ácido úrico por encima del LSN.

Efectos en la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre:
El ácido bempedoico ha mostrado aumentar la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN). En los estudios de hiperlipidemia primaria, se observó un aumento medio de 0,05 mg/dl (4,4 micromol/l) en la creatinina sérica y un aumento medio de 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) en el BUN en comparación con los valores iniciales con ácido bempedoico en la semana 12. Las elevaciones de la creatinina sérica y del BUN normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. Se observaron aumentos medios similares en la creatinina sérica (5,8 micromol/l [0,066 mg/dl]) y en el BUN (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) con ácido bempedoico en el estudio de resultados cardiovasculares.

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

Disminución de la hemoglobina:
Se observaron disminuciones de la hemoglobina en ensayos clínicos con ácido bempedoico. En los estudios de hiperlipidemia primaria, se observó una disminución de la hemoglobina respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y < límite inferior de la normalidad (LIN) en el 4,6 % de los pacientes del grupo de ácido bempedoico en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. Se comunicaron disminuciones de más de 50 g/l y < LIN en la hemoglobina a tasas similares en los grupos de ácido bempedoico y placebo (0,2 % frente al 0,2 %, respectivamente). Las disminuciones de la hemoglobina normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. Entre los pacientes que presentaban valores iniciales normales de hemoglobina, el 1,4 % en el grupo de ácido bempedoico y el 0,4 % en el grupo de placebo presentaron valores de hemoglobina inferiores al LIN durante el tratamiento. En los estudios de hiperlipidemia primaria, se comunicó anemia en el 2,5 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 1,6 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares, se observaron disminuciones similares de la hemoglobina, y también se comunicó anemia con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ácido bempedoico (4,7 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9 %).

Población de edad avanzada:
De los 3.621 pacientes tratados con ácido bempedoico en estudios de hiperlipidemia primaria, 2.098 (58 %) tenían > 65 años de edad. En el estudio de resultados cardiovasculares, 4.141 pacientes (59 %) tratados con ácido bempedoico tenían ≥ 65 años de edad y 1.066 pacientes (15 %) tratados con ácido bempedoico tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad entre la población de personas de edad avanzada y de personas más jóvenes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han administrado dosis de hasta 240 mg/día (1,3 veces la dosis recomendada aprobada) en ensayos clínicos sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis.

No se observaron efectos adversos en estudios en animales a exposiciones hasta 14 veces mayores que en los pacientes tratados con ácido bempedoico a 180 mg una vez al día.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de ácido bempedoico. En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente e instaurar medidas de apoyo en caso necesario.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Marzo de 2025.

BEM_180_CR-PROSP_EMA_ADIUM_04
Fecha última revisión local: Marzo/2025

341383B