



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-147175292-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-147175292-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BEMPENAL / ACIDO BEMPEDOICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACIDO BEMPEDOICO 180 mg; aprobado por Certificado N° 59.754.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BEMPENAL / ACIDO BEMPEDOICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ACIDO BEMPEDOICO 180 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-04147328-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-04147380-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.754, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-147175292-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

BEMPENAL®
ÁCIDO BEMPEDOICO
180 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 180 mg, contiene:

Ácido bempedoico	180,000	mg
Celulosa microcristalina	53,125	mg
Lactosa	30,000	mg
Hidroxipropilcelulosa	26,000	mg
Almidón glicolato de sodio	26,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	4,875	mg
Estearato de magnesio	5,000	mg
Opadry II blanco	10,000	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10AX15

INDICACIONES

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.

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 secuenciada 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 aterosclerótica, los ensayos clínicos con ácido bempedoico incluyeron a pacientes con diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes, se observaron niveles inferiores de 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $AUC_{0-48\ h}$ y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30 %).

ESP15228 y su glucurónido representaban el 10 % y el 11 % del AUC_{0-48 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 m²) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 tumorigénesis 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 espermatozoides 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 m²), 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 rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria 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 creatinafosfoquinasa (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.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Se debe informar a las pacientes que dejen de tomar ácido bempedoico antes de abandonar las medidas anticonceptivas si planean quedar 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 23 mg de sodio (1 mmol) 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 m²), 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 supratrapéutica 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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

El perfil de seguridad del ácido bempedoico se ha estudiado en 4 estudios clínicos publicados, controlados, de fase 3 (n = 3621) en los que se incluyó a pacientes con hipercolesterolemia que estaban recibiendo la dosis máxima tolerada de estatinas (2 estudios; n = 3008) y pacientes que no estaban recibiendo o que estaban recibiendo una dosis baja de estatinas (2 estudios; n = 613). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con ácido bempedoico durante los ensayos fundamentales fueron hiperuricemia (3,8 %), dolor en las extremidades (3,1 %) y anemia (2,5 %). 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 al 0,3 %), diarrea (0,5 % frente al < 0,1 %), dolor en las extremidades (0,4 % frente a 0) y náuseas (0,3 % frente al 0,2 %), aunque las diferencias entre el ácido bempedoico y placebo no fueron significativas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con ácido bempedoico 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación 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
Trastornos hepato biliares	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 las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre Disminución de la tasa de filtración glomerular
^a La hiperuricemia incluye hiperuricemia y aumento del ácido úrico en sangre.		

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 ($\geq 3 \times$ 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.

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. 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 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 ensayos agrupados controlados con placebo 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.

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 ensayos clínicos agrupados controlados con placebo, 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. 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.

Población de edad avanzada:

De los 3621 pacientes tratados con ácido bempedoico en estudios controlados con placebo, 2098 (58 %) tenían > 65 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad entre la población de personas de edad avanzada y de personas más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

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 LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59.754

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

AC BEMPEDOICO_PROSP_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

Página 23 de 23



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-147175292- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N59.754

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.12 07:29:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.12 07:29:02 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

BEMPENAL®
ACIDO BEMPEDOICO
180 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es BEMPENAL y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar BEMPENAL
- 3- ¿Cómo tomar BEMPENAL?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES BEMPENAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

BEMPENAL es un medicamento que reduce los niveles de colesterol LDL (“colesterol malo”), en la sangre.

BEMPENAL contiene el principio activo ácido bempedoico, que permanece inactivo hasta que entra en el hígado, donde cambia a su forma activa. El ácido bempedoico reduce la producción de colesterol en el hígado y aumenta la eliminación de colesterol LDL de la sangre al bloquear una enzima (ATP-citrato liasa) necesaria para la producción de colesterol.

BEMPENAL se administra a adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, que son enfermedades que producen niveles elevados de

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

colesterol en la sangre. Se administra además de una dieta reductora del colesterol.

BEMPENAL se administra:

- Si ha estado usando una estatina (como simvastatina, medicamento que se utiliza habitualmente para tratar el colesterol alto) y no reduce su colesterol LDL suficientemente;
- Solo o con otros medicamentos para la reducción de colesterol cuando las estatinas no se toleran o no se pueden utilizar.

2- ANTES DE TOMAR BEMPENAL

No tome BEMPENAL

- Si es alérgico al ácido bempedoico o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- Si está embarazada;
- Si está en periodo de lactancia;
- Si toma más de 40 mg de simvastatina al día (otro medicamento que se usa para reducir el colesterol).

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar BEMPENAL:

- Si alguna vez ha tenido gota.
- Si tiene problemas de riñón graves.
- Si tiene problemas de hígado graves. Su médico puede hacerle un análisis de sangre antes de que empiece a tomar BEMPENAL. Se hace para comprobar cómo está funcionando su hígado.

Tenga en cuenta que:

No debe administrar BEMPENAL a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado el uso de BEMPENAL en este grupo de edad.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes principios activos:

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

- Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina (usados para reducir el colesterol y conocidos como estatinas). El riesgo de enfermedad muscular puede aumentar al tomar una estatina y BEMPENAL. Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular no explicables.
- Bosentán (usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar).
- Fimasartán (usado para tratar la presión arterial alta y la insuficiencia cardíaca).
- Asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (usados para tratar la hepatitis C).

No tome este medicamento si está embarazada, tiene intención de quedar embarazada o cree que podría estar embarazada, ya que existe una posibilidad de que pueda dañar al feto.

Si quedara embarazada mientras esté tomando este medicamento, llame inmediatamente a su médico y deje de tomar BEMPENAL.

Antes de iniciar el tratamiento, debe confirmar que no está embarazada y que está usando un anticonceptivo eficaz, según lo aconsejado por su médico. Si, después de haber iniciado el tratamiento con BEMPENAL, decide que le gustaría quedar embarazada, informe a su médico, ya que tendrá que cambiar su tratamiento.

No tome BEMPENAL si está en periodo de lactancia porque no se sabe si BEMPENAL pasa a la leche materna.

La influencia de BEMPENAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o pequeña.

BEMPENAL contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3- ¿CÓMO TOMAR BEMPENAL?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

indicadas por su médico o farmacéutico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido diario. Trague el comprimido entero con la comida o entre comidas.

Si olvidó tomar BEMPENAL:

Si se da cuenta de que se ha olvidado:

- Una dosis más tarde el mismo día, tome la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual al día siguiente.
- La dosis del día anterior, tome su comprimido a la hora habitual y no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con BEMPENAL

No deje de tomar BEMPENAL sin el permiso de su médico, ya que su colesterol puede aumentar otra vez.

Si tomó más BEMPENAL del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden producirse con las frecuencias siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre, gota
- Dolor en los hombros, piernas o brazos
- Análisis de sangre que indican alteraciones en el hígado

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

- Disminución de la hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno)
- Aumento de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre (análisis de laboratorio de la función renal)
- Disminución de la tasa de filtración glomerular (medida del funcionamiento de los riñones)

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 180 mg, contiene:

Ácido bempedoico	180,000 mg
Celulosa microcristalina	
Lactosa	
Hidroxipropilcelulosa	
Almidón glicolato de sodio	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco	

Presentaciones:

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.754

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___

AC BEMPEDOICO_PACTE_DB_V01_EMA_ABR 2022_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-147175292- MONTE VERDE - inf pacientes - Certificado N59.754

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.12 07:29:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.12 07:29:17 -03:00