

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, mesurant environ 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm avec impression en creux de la mention « 180 » d'un côté et « ESP » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nilemdo est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4) ou
- en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Nilemdo est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour.

Traitement concomitant par la simvastatine

Lorsque Nilemdo est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemdo est administré (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nilemdo chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques potentiels de myopathie lors de l'administration concomitante de statines

L'acide bempédoïque augmente les concentrations plasmatiques de statines (voir rubrique 4.5). Les patients recevant Nilemdo comme traitement d'appoint à une statine doivent être suivis pour les effets indésirables associés à l'utilisation de fortes doses de statines. Les statines provoquent parfois des myopathies. Dans de rares cas, la myopathie peut se manifester sous forme d'une rhabdomyolyse s'accompagnant ou non d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et peut entraîner le décès. Tous les patients traités par Nilemdo conjointement à une statine doivent être informés du risque potentiel accru de myopathie et doivent signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Si de tels symptômes apparaissent lorsqu'un patient est traité par Nilemdo et une statine, il est recommandé d'envisager de diminuer la dose maximale de cette même statine ou d'une autre statine, ou d'arrêter le traitement par Nilemdo et d'instaurer un traitement hypolipidémiant alternatif tout en surveillant étroitement les taux lipidiques et la survenue d'effets indésirables. Si la myopathie est confirmée par des taux de créatine phosphokinase (CPK) > 10× la limite supérieure de la normale (LSN), le patient doit immédiatement arrêter le traitement par Nilemdo et par toute autre statine prise conjointement.

Des myosites accompagnées de taux de CPK > 10× LSN ont rarement été rapportées lors d'un traitement par acide bempédoïque et d'un traitement de fond par simvastatine 40 mg. Des doses de simvastatine > 40 mg ne doivent pas être associées à la prise de Nilemdo (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Augmentation des taux sériques d'acide urique

L'acide bempédoïque peut augmenter les taux sériques d'acide urique en raison de l'inhibition d'OAT2 dans les tubules rénaux, et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie et déclencher une crise de goutte chez les patients ayant des antécédents médicaux de goutte ou prédisposés à la goutte (voir rubrique 4.8). Le traitement par Nilemdo doit être interrompu en cas d'apparition d'hyperuricémie accompagnée de symptômes de goutte.

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Dans des études cliniques, des augmentations $> 3 \times$ LSN des enzymes hépatiques alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées lors de traitements par acide bempédoïque. Ces augmentations étaient asymptomatiques et n'étaient pas associées à une augmentation $\geq 2 \times$ LSN de la bilirubine ni à une cholestase, et les taux sont revenus aux taux initiaux avec la poursuite du traitement ou après arrêt du traitement. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au début du traitement. Le traitement par Nilemdo doit être interrompu si une augmentation des taux de transaminases $> 3 \times$ LSN persiste (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Les données concernant l'administration d'acide bempédoïque chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un DFG estimé inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'IRT sous dialyse n'ont pas fait l'objet d'une étude (voir rubrique 5.2). Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemdo est administré.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas fait l'objet d'une étude (voir rubrique 5.2). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Il doit être conseillé aux patientes d'arrêter de prendre Nilemdo avant l'arrêt des mesures contraceptives si elles envisagent une grossesse.

Excipients

Nilemdo contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé de 180 mg (dose quotidienne), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur l'acide bempédoïque

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

Des études d'interaction *in vitro* suggèrent que l'acide bempédoïque, ainsi que sa forme glucuronide et son métabolite actif, ne sont pas des substrats des transporteurs couramment caractérisés, à l'exception du glucuronide d'acide bempédoïque qui est un substrat d'OAT3.

Probénécide

Le probénécide est un inhibiteur de la glucuroconjugaison qui a été étudié afin d'évaluer l'effet potentiel de ces inhibiteurs sur la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque. L'administration d'acide bempédoïque 180 mg avec du probénécide à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de 1,7 fois de l'aire sous la courbe (ASC) de l'acide bempédoïque et une augmentation de 1,9 fois de l'ASC du métabolite actif de l'acide bempédoïque (ESP15228). Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives et n'affectent pas les recommandations posologiques.

Effets de l'acide bempédoïque sur d'autres médicaments

Statines

Les interactions pharmacocinétiques entre l'acide bempédoïque 180 mg et la simvastatine 40 mg, l'atorvastatine 80 mg, la pravastatine 80 mg, et la rosuvastatine 40 mg ont été évaluées au cours d'études cliniques. L'administration d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec de l'acide bempédoïque 180 mg à l'état d'équilibre a entraîné un doublement de l'exposition à l'acide de simvastatine. Des augmentations comprises entre 1,4 et 1,5 fois de l'ASC de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la rosuvastatine (administrées sous la forme de doses uniques) et/ou de leurs métabolites principaux ont été observées lors de leur administration concomitante avec de l'acide bempédoïque 180 mg. Des augmentations plus importantes ont été observées lorsque ces statines ont été administrées conjointement à une dose supra-thérapeutique de 240 mg d'acide bempédoïque (voir rubrique 4.4).

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

L'acide bempédoïque et sa forme glucuronide inhibent faiblement l'OATP1B1 et l'OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'administration concomitante de l'acide bempédoïque avec des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 (par exemple le bosentan, le fimasartan, l'asunaprévir, le glécaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir et les statines comme l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [voir rubrique 4.4]) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

L'acide bempédoïque inhibe l'OAT2 *in vitro*, ce qui pourrait être le mécanisme à l'origine des élévations mineures des concentrations sériques de créatinine et d'acide urique (voir rubrique 4.8).

L'inhibition de l'OAT2 par l'acide bempédoïque peut également augmenter potentiellement les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de l'OAT2. L'acide bempédoïque peut également inhiber faiblement l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Ézétimibe

L'ASC et la C_{max} de l'ézétimibe total (ézétimibe et sa forme glucuronide) et de l'ézétimibe-glucuronide ont augmenté d'environ 1,6 et 1,8 fois respectivement lorsqu'une dose unique d'ézétimibe était prise avec de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre. Cette augmentation est probablement due à l'inhibition de l'OATP1B1 par l'acide bempédoïque, qui se traduit par une diminution de l'absorption hépatique et par la suite une diminution de l'élimination de l'ézétimibe glucuroconjugué. Les augmentations de l'ASC et de la C_{max} de l'ézétimibe étaient inférieures à 20 %. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives et n'affectent pas les recommandations posologiques.

Autres interactions étudiées

L'acide bempédoïque n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la metformine ni sur la pharmacocinétique du contraceptif oral noréthindrone/éthinyloestradiol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Nilemdo est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acide bempédoïque chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'acide bempédoïque ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'acide bempédoïque diminuant la synthèse du cholestérol et potentiellement la synthèse d'autres dérivés du cholestérol nécessaires au développement normal du fœtus, Nilemdo peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré à la femme enceinte. La prise de Nilemdo doit être arrêtée avant la conception ou dès que la grossesse est confirmée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'acide bempédoïque/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Nilemdo ne doivent pas allaiter. Nilemdo est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Nilemdo sur la fertilité humaine. D'après des études menées sur l'animal, aucun effet sur la reproduction ou la fertilité n'est attendu sous Nilemdo (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nilemdo n'a aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'acide bempédoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence dans le tableau 1.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Catégories de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Diminution des taux d'hémoglobine	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte	Fréquent
	Hyperuricémie ^a	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase	Fréquent
	Augmentation des taux d'alanine aminotransférase	Peu fréquent
	Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs aux extrémités	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Créatinine sanguine augmentée	Peu fréquent
	Urée sanguine augmentée	Peu fréquent
	Débit de filtration glomérulaire diminué	Peu fréquent

a. L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin

Description de certains effets indésirables

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations ($\geq 3 \times$ LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Augmentation des taux sériques d'acide urique

Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (47,6 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédoïque à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN.

Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin

Il a été démontré que l'acide bempédoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une

augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observées sous acide bempédoïque à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement.

Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemdo, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine.

Diminution des taux d'hémoglobine

Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et $<$ à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo.

Patients âgés

Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 240 mg/jour (1,3 fois la dose recommandée approuvée) ont été administrées au cours d'études cliniques sans signe de toxicité dose-limitante.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 14 fois supérieures à celles des patients traités par acide bempédoïque à raison de 180 mg une fois par jour.

Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage de Nilemdo. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique, et des mesures d'accompagnement doivent être instaurées si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX15

Mécanisme d'action

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL) qui réduit les taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) en inhibant la synthèse du cholestérol dans le foie. L'ACL est une enzyme qui intervient en amont de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol. L'acide bempédoïque nécessite l'activation de la coenzyme A (CoA) par l'acyl-CoA synthétase 1 à très longue chaîne (ACSVL1) en ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 est principalement exprimée dans le foie, mais pas dans les muscles squelettiques. L'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne une diminution de la synthèse du cholestérol dans le foie et réduit les taux de LDL-C dans le sang via la régulation positive de récepteurs aux lipoprotéines de basse densité. De plus, l'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne la suppression concomitante de la biosynthèse hépatique des acides gras.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'acide bempédoïque seul et en association avec d'autres médicaments modifiant les lipides entraîne une diminution des taux de LDL-C, de cholestérol non-HDL (non-HDL-C), d'apolipoprotéine B (apo B) et de cholestérol total (CT) chez les patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte.

Les patients atteints de diabète présentant des risques élevés de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, les études cliniques sur l'acide bempédoïque ont inclus des patients diabétiques. Parmi les patients diabétiques, des taux moins élevés de HbA1c ont été observés par rapport au groupe sous placebo (0,2 % en moyenne). Chez les patients non diabétiques, aucune différence dans les taux de HbA1c n'a été observée entre le groupe traité par acide bempédoïque et le groupe sous placebo ; en outre, aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies n'a été observée.

Électrophysiologie cardiaque

À une dose de 240 mg (1,3 fois la dose recommandée approuvée), l'acide bempédoïque ne prolonge pas l'intervalle QT de manière cliniquement significative.

Efficacité et sécurité cliniques

L'effet de Nilemdo sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

L'efficacité de Nilemdo a été étudiée dans quatre études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, impliquant 3 623 patients adultes présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, dont 2 425 patients randomisés dans le groupe traité par l'acide bempédoïque. Tous les patients ont reçu de l'acide bempédoïque 180 mg ou un placebo par voie orale une fois par jour. Dans deux études, les patients prenaient des traitements de fond hypolipidémisants consistant en une dose maximale tolérée de statine, avec ou sans autres traitements hypolipidémisants. Deux études ont été menées chez des patients présentant une intolérance aux statines documentée. Le critère principal d'efficacité dans toutes les études de phase 3 était le pourcentage moyen de réduction du taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12, comparativement au placebo.

Traitement en association à des statines

L'étude 1002-047 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 52 semaines chez des patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte. L'efficacité de Nilemdo a été évaluée au bout de 12 semaines. L'étude a inclus 779 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par acide bempédoïque (n=522) soit par placebo (n=257) en tant qu'adjuvant à un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée. Un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée était défini comme la dose maximale tolérée de statine (y compris des traitements de statine autres que la prise quotidienne, l'absence de statine ou des statines à doses très faibles) seule ou en combinaison avec d'autres thérapies hypolipidémiantes. Les patients traités par simvastatine à raison de 40 mg par jour ou d'une dose supérieure ont été exclus de l'étude.

Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (intervalle : entre 28 et 91 ans), 51 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 36 % étaient des femmes, 94 % étaient caucasiens, 5 % étaient noirs et 1 % était asiatique. Le taux moyen initial de LDL-C était de 120,4 mg/dL (3,1 mmol/L). Au moment de la randomisation, 91 % des patients recevaient un traitement par statine et 53 % recevaient un traitement par statine d'intensité élevée. L'administration d'acide bempédoïque a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison au placebo ($p < 0,001$). L'administration d'acide bempédoïque a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT.

L'étude 1002-040 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 52 semaines, évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'acide bempédoïque chez les patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte. L'efficacité de Nilemdo a été évaluée au bout de 12 semaines. L'étude a inclus 2 230 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par l'acide bempédoïque (n=1 488) soit par un placebo (n=742) en tant qu'adjuvant à un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée. Un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée était défini comme la dose maximale tolérée de statine (y compris des traitements de statine autres que la prise quotidienne et des doses très faibles) seule ou en combinaison avec d'autres thérapies hypolipidémiantes. Les patients sous simvastatine dosée à 40 mg par jour ou plus et les patients sous inhibiteurs de la PCSK9 ont été exclus de l'étude.

Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans (intervalle : entre 24 et 88 ans), 61 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 27 % étaient des femmes, 96 % étaient caucasiens, 3 % étaient noirs et 1 % était asiatique. Le taux moyen initial de LDL-C était de 103,2 mg/dL (2,7 mmol/L). Au moment de la randomisation, tous les patients recevaient un traitement par statine et 50 % recevaient un traitement par statine d'intensité élevée. L'administration d'acide bempédoïque a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison au placebo ($p < 0,001$). Une proportion significativement plus élevée de patients a atteint des taux de LDL-C < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L) dans le groupe acide bempédoïque comparativement au groupe placebo à la semaine 12 (32 % contre 9 %, $p < 0,001$). L'administration d'acide bempédoïque a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT (voir tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Nilemdo comparé au placebo chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre l'inclusion et la semaine 12

	Étude 1002-047 (N=779)		Étude 1002-040 (N=2 230)	
	Nilemdo n=522	Placebo n=257	Nilemdo n=1 488	Placebo n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Moyenne des MC	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Moyenne des MC	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1 485	736
Moyenne des MC	-9,3	3,7	-8,6	3,3
CT ^a , n	499	253	1 488	742
Moyenne des MC	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B=apolipoprotéine B ; HDL-C=cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C=cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MC=moindres carrés ; CT=cholestérol total.

Statine en traitement de fond (1002-047) : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine et lovastatine.

Statine en traitement de fond (1002-040) : atorvastatine, simvastatine, pravastatine.

a. La variation moyenne par rapport à l'inclusion, exprimée en pourcentage, a été analysée par analyse de covariance (ANCOVA) avec les strates de traitement et de randomisation comme facteurs et le paramètre lipidique à l'inclusion comme covariable.

Patients intolérants aux statines

L'étude 1002-048 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 12 semaines visant à évaluer l'efficacité de Nilemdo en comparaison avec un placebo dans la diminution du taux de LDL-C lorsqu'il est associé à l'ézétimibe chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C, des antécédents médicaux d'intolérance aux statines et ne pouvant tolérer une dose plus élevée que la dose de statine initiale la plus faible approuvée. L'étude a inclus 269 patients randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit de l'acide bempédoïque (n=181), soit un placebo (n=88) comme adjuvant d'un traitement par ézétimibe 10 mg par jour pendant 12 semaines.

Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (intervalle : entre 30 et 86 ans), 55 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 61 % étaient des femmes, 89 % étaient caucasiens, 8 % étaient noirs, 2 % étaient asiatiques et 1 % avait des origines ethniques autres. Le taux moyen initial de LDL-C était de 127,6 mg/dL (3,3 mmol/L). Au moment de la randomisation, 33 % des patients traités par acide bempédoïque contre 28 % des patients ayant reçu un placebo recevaient un traitement par statine à une dose inférieure ou égale à la dose la plus faible approuvée. L'administration d'acide bempédoïque a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison au placebo ($p < 0,001$). L'administration d'acide bempédoïque a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT (voir tableau 3).

L'étude 1002-046 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité de Nilemdo en comparaison avec un placebo chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C, des antécédents médicaux d'intolérance aux statines ou d'incapacité à tolérer deux statines ou plus, dont une à la plus faible dose. Les patients capables de tolérer une dose inférieure à la dose initiale approuvée d'une statine ont été autorisés à conserver cette dose pendant l'étude. L'efficacité de l'acide bempédoïque a été évaluée à la semaine 12. L'étude a inclus 345 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par acide bempédoïque (n=234) soit par placebo (n=111) pendant 24 semaines. Au moment de la randomisation, 8 % des patients sous acide bempédoïque contre 10 % sous placebo recevaient une thérapie à base de statines à des doses inférieures aux plus faibles doses approuvées et 36 % des patients sous acide bempédoïque contre 30 % des patients sous placebo suivaient d'autres thérapies hypolipidémiantes sans statine.

Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 65 ans (intervalle : entre 26 et 88 ans), 58 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 56 % étaient des femmes, 89 % étaient caucasiens, 8 % étaient noirs, 2 % étaient asiatiques et 1 % avait des origines ethniques autres. Le taux moyen initial de LDL-C était de 157,6 mg/dL (4,1 mmol/L).

L'administration d'acide bempédoïque a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison au placebo ($p < 0,001$). L'administration d'acide bempédoïque a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT (voir tableau 3).

Traitement en l'absence de thérapies hypolipémiantes

Dans l'étude 1002-046, 133 patients du groupe acide bempédoïque et 67 patients du groupe placebo ne suivaient aucun traitement de fond hypolipémiant. Dans ce sous-groupe, l'administration d'acide bempédoïque a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison au placebo. Le pourcentage moyen de variation du taux de LDL-C entre les groupes acide bempédoïque et placebo, entre l'inclusion et la semaine 12, était de -22,1 % (IC : -26,8 %, -17,4 % ; $p < 0,001$).

Tableau 3 : Effets du traitement par Nilemdo en comparaison avec le placebo chez les patients intolérants aux statines - variation moyenne en pourcentage entre l'inclusion et la semaine 12

	Étude 1002-048 (N=269)		Étude 1002-046 (N=345)	
	Nilemdo n=181	Placebo n=88	Nilemdo n=234	Placebo n=111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
Moyenne des MC	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
non-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
Moyenne des MC	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
Moyenne des MC	-14,6	4,7	-14,7	0,3
CT ^a , n	176	82	224	107
Moyenne des MC	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B=apolipoprotéine B ; HDL-C=cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C=cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MC=moindres carrés ; CT=cholestérol total.

Statine en traitement de fond (1002-048) : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine et lovastatine.

Statine en traitement de fond (1002-046) : atorvastatine, simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine, pravastatine et lovastatine.

- a. La variation moyenne par rapport à l'inclusion, exprimée en pourcentage, a été analysée par analyse de covariance (ANCOVA) avec les strates de traitement et de randomisation comme facteurs et le paramètre lipidique à l'inclusion comme covariable.

Dans les quatre études, les effets maximums de réduction du taux de LDL-C ont été observés dès la quatrième semaine et l'efficacité a été maintenue tout au long des études. Ces résultats étaient cohérents dans tous les sous-groupes étudiés pour toutes les études, y compris l'âge, le sexe, la race, l'ethnicité, la région, les antécédents de diabète, le taux initial de LDL-C, l'indice de masse corporelle (IMC), la HF de type hétérozygote et les traitements de fond.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'acide bempédoïque dans la population pédiatrique de 4 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'acide bempédoïque est absorbé avec un temps médian pour atteindre la concentration maximale de 3,5 heures lorsqu'il est administré sous forme de comprimés de Nilemdo 180 mg. Sauf indication contraire, les paramètres pharmacocinétiques de l'acide bempédoïque sont présentés sous la forme de moyenne [écart-type (ET)]. L'acide bempédoïque peut être considéré comme un promédicament activé intracellulairement par l'ACSVL1 en ETC-1002-CoA. La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre suite à l'administration de doses multiples chez des patients atteints d'hypercholestérolémie étaient respectivement de 24,8 (6,9) microgrammes/mL et de 348 (120) microgrammes·h/mL. La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre était généralement linéaire, dans un intervalle compris entre 120 mg et 220 mg. Aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque au cours du temps n'a été observée après administration répétée à la dose recommandée et l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque a été atteint après 7 jours. Le rapport moyen d'accumulation de l'acide bempédoïque était d'environ 2,3 fois.

L'administration concomitante d'aliments n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité orale de l'acide bempédoïque lorsqu'il a été administré sous forme de comprimés de Nilemdo 180 mg. La nourriture ralentit le taux d'absorption de l'acide bempédoïque ; le taux d'absorption avec la nourriture est de 0,32/h.

Distribution

Le volume de distribution apparent (V/F) de l'acide bempédoïque était de 18 L. La liaison de l'acide bempédoïque, de sa forme glucuronide et de son métabolite actif, ESP15228, aux protéines plasmatiques était respectivement de 99,3 %, 98,8 % et 99,2 %. L'acide bempédoïque ne pénètre pas dans les globules rouges.

Biotransformation

Des études d'interaction métabolique *in vitro* suggèrent que l'acide bempédoïque, ainsi que ses formes glucuronide et son métabolite actif, ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et n'inhibent ni n'induisent ces dernières.

La principale voie d'élimination de l'acide bempédoïque se fait par le métabolisme en acyl-glucuronide. L'acide bempédoïque est également transformé de façon réversible en un métabolite actif (ESP15228) via l'activité d'une aldo-céto réductase observée *in vitro* dans le foie humain. Le rapport moyen des ASC plasmatiques métabolite/molécule mère pour l'ESP15228 après administration répétée était de 18 % et est resté constant au fil du temps. Les deux composés sont transformés *in vitro* en conjugués glucuronides inactifs par l'UGT2B7. L'acide bempédoïque, l'ESP15228 et leurs formes conjuguées respectives ont été détectés dans le plasma, l'acide bempédoïque représentant la majorité (46 %) de l'ASC_{0-48 h} et sa forme glucuronide étant la deuxième plus abondante (30 %). L'ESP15228 et sa forme glucuronide représentaient respectivement 10 % et 11 % de l'ASC_{0-48 h} plasmatique.

La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre du métabolite actif équipotent (ESP15228) de l'acide bempédoïque chez des patients atteints d'hypercholestérolémie étaient respectivement de 3,0 (1,4) microgrammes/mL et de 54,1 (26,4) microgrammes·h/mL. L'ESP15228 a probablement contribué de façon mineure à l'activité clinique globale de l'acide bempédoïque sur la base de l'exposition systémique et des propriétés pharmacocinétiques.

Élimination

La clairance à l'état d'équilibre (CL/F) de l'acide bempédoïque, déterminée à partir d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, était de 12,1 mL/min après une dose quotidienne unique ; la clairance rénale de l'acide bempédoïque inchangé

représentait moins de 2 % de la clairance totale. La demi-vie moyenne (ET) de l'acide bempédoïque chez l'homme était de 19 (10) heures à l'état d'équilibre.

Après administration orale d'une dose unique de 240 mg d'acide bempédoïque (1,3 fois la dose recommandée approuvée), 62,1 % de la dose totale (acide bempédoïque et ses métabolites) ont été retrouvés dans l'urine, principalement sous la forme du conjugué acyl-glucuronide de l'acide bempédoïque, et 25,4 % dans les selles. Moins de 5 % de la dose administrée était excrétée sous la forme d'acide bempédoïque inchangé dans les selles et l'urine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque a été évaluée lors d'une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données agrégées issues de toutes les études cliniques (n=2 261) pour évaluer la fonction rénale sur l'ASC à l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque et lors d'une étude pharmacocinétique à dose unique menée sur des sujets présentant différents degrés de fonction rénale. Par rapport à des patients dont la fonction rénale était normale, la moyenne des expositions à l'acide bempédoïque était respectivement 1,4 fois (IP 90 % : 1,3 ; 1,4) et 1,9 fois (IP 90 % : 1,7 ; 2,0) plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.4).

Les informations disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées ; lors d'une étude à dose unique, l'ASC de l'acide bempédoïque a été multipliée par 2,4 chez des patients (n=5) atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m²) par comparaison avec ceux dont la fonction rénale était normale. Les études cliniques menées sur l'acide bempédoïque n'incluent pas de patients atteints d'IRT sous dialyse (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque et de son métabolite (ESP15228) a été étudiée chez des patients présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) après administration d'une dose unique (n=8/groupe). Comparativement aux patients présentant une fonction hépatique normale, la C_{max} moyenne et l'ASC de l'acide bempédoïque ont diminué respectivement de 11 % et 22 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et respectivement de 14 % et 16 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Cela ne devrait pas entraîner de diminution de l'efficacité. Ainsi, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée.

L'acide bempédoïque n'a pas été étudié sur des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Autres populations particulières

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque n'a pas été affectée par l'âge, le sexe ou l'origine ethnique. Le poids corporel était une covariable statistiquement significative. Le premier quartile du poids corporel (< 73 kg) était associé à une exposition plus importante d'environ 30 %. L'augmentation de l'exposition n'était pas cliniquement significative et aucun ajustement de la posologie n'est recommandé sur la base du poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

La batterie standard d'études de génotoxicité n'a pas permis d'identifier un potentiel mutagène ou clastogène de l'acide bempédoïque. Dans le cadre d'études complètes de carcinogénicité menées tout au long de la vie sur des rongeurs, l'acide bempédoïque a augmenté l'incidence de tumeurs hépatocellulaires et folliculaires de la glande thyroïde chez le rat mâle et l'incidence de tumeurs hépatocellulaires chez la souris mâle. Ces tumeurs étant fréquemment observées dans des études biologiques conduites tout au long de la vie sur des rongeurs, et le mécanisme à l'origine de la tumorigénèse étant secondaire à une activation du PPAR alpha spécifique aux rongeurs, ces tumeurs ne sont pas considérées comme traduisant un risque chez l'homme.

Une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire ont été observées uniquement chez le rat avec un retour partiel à la normale après une récupération de 1 mois à une dose ≥ 30 mg/kg/jour ou 4 fois l'exposition chez l'homme à 180 mg. Des changements réversibles et non indésirables des paramètres d'analyse marqueurs de ces effets hépatiques, des diminutions des paramètres des globules rouges et de la coagulation, ainsi qu'une augmentation des taux d'azote uréique et de la créatinine ont été observés dans chacune des espèces aux doses tolérées. Dans le cadre d'études chroniques, les doses sans effet indésirable (NOAEL) étaient de 10 mg/kg/jour et de 60 mg/kg/jour chez le rat et le singe, respectivement ; elles étaient associées respectivement à une exposition inférieure à l'exposition humaine à raison de 180 mg et à une exposition de 15 fois supérieure.

L'acide bempédoïque n'était ni tératogène ni toxique pour les embryons ou les fœtus chez la lapine en gestation à des doses atteignant 80 mg/kg/jour, soit 12 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg. Chez les rates en gestation auxquelles 10, 30 et 60 mg/kg/jour d'acide bempédoïque ont été administrés durant l'organogenèse, le nombre de fœtus viables et le poids corporel de ces derniers ont diminué à une dose ≥ 30 mg/kg/jour, soit 4 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg. Une augmentation de l'incidence d'altérations du squelette fœtal (scapula et côtes déformées) a été observée à toutes les doses, à des expositions inférieures à l'exposition systémique chez l'homme à raison de 180 mg. Dans une étude sur le développement pré- et postnatal, des rates en gestation auxquelles 5, 10, 20, et 30 mg/kg/jour d'acide bempédoïque ont été administrés tout au long de leur gestation et allaitement ont montré des effets maternels indésirables à une dose ≥ 20 mg/kg/jour et des réductions du nombre de jeunes rats vivants ainsi que du taux de survie des jeunes rats, de la croissance des jeunes rats et de la capacité d'apprentissage et de mémoire à une dose ≥ 10 mg/kg/jour, avec des expositions maternelles à une dose de 10 mg/kg/jour, c'est-à-dire inférieure à l'exposition humaine à 180 mg.

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de Nilemdo sur la fertilité humaine. L'administration d'acide bempédoïque à des rats mâles et femelles avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de gestation chez les femelles a entraîné des changements du cycle ovarien, une diminution des corps lutéaux et du nombre d'implantations à une dose ≥ 30 mg/kg/jour sans effet sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur les paramètres spermatiques à 60 mg/kg/jour (soit 4 et 9 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg, respectivement).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Stéarate de magnésium (E470b)
Silice colloïdale anhydre (E551)

Pelliculage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes t en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium.

Présentations par 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium.

Présentations par 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/04/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés
acide bempédoïque

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 180 mg d'acide bempédoïque.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
50 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1425/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/007 14 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/008 84 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/004 90 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/005 98 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/006 100 comprimés pelliculés
EU/1/20/1425/009 10 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/20/1425/010 50 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/20/1425/011 100 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nilemdo 180 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nilembo 180 mg comprimés pelliculés
acide bempédoïque

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés acide bempédoïque



Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nilemdo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nilemdo
3. Comment prendre Nilemdo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nilemdo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nilemdo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Nilemdo et comment agit-il

Nilemdo est un médicament qui réduit le taux de « mauvais » cholestérol (également appelé « cholestérol LDL »), un type de graisses/lipides, dans le sang.

Nilemdo contient la substance active acide bempédoïque, qui est inactive jusqu'à ce qu'elle pénètre dans le foie où elle est transformée en sa forme active. L'acide bempédoïque diminue la production de cholestérol dans le foie et augmente l'élimination de cholestérol LDL du sang en bloquant une enzyme (l'ATP citrate lyase) nécessaire à la production de cholestérol.

Dans quels cas Nilemdo est-il utilisé ?

Nilemdo est administré aux adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, deux maladies qui provoquent des taux élevés de cholestérol dans le sang. Il est administré en association avec un régime hypocholestérolémiant.

Nilemdo est administré :

- si vous avez utilisé une statine (comme la simvastatine, un médicament fréquemment utilisé pour traiter des taux de cholestérol élevés) et que ce traitement ne réduit pas suffisamment votre taux de cholestérol LDL ;
- seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines ne sont pas tolérées ou ne peuvent être utilisées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nilemdo

Ne prenez jamais Nilemdo

- si vous êtes allergique à l'acide bempédoïque ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ;
- si vous allaitez ;
- si vous prenez plus de 40 mg de simvastatine par jour (un autre médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nilemdo :

- si vous avez déjà souffert d'une crise de goutte ;
- si vous avez des problèmes sévères de reins ;
- si vous avez des problèmes de foie sévères.

Votre médecin peut demander une analyse de sang avant le début du traitement par Nilemdo. Cela permet de vérifier le fonctionnement de votre foie.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer Nilemdo à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. Nilemdo n'a pas fait l'objet d'études pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Nilemdo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin si vous prenez un ou plusieurs médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- l'atorvastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la rosuvastatine, la simvastatine (utilisées pour réduire le taux de cholestérol et connues sous le nom de statines).
Le risque de maladie musculaire peut augmenter lorsque vous prenez à la fois une statine et Nilemdo. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables ;
- le bosentan (utilisé pour traiter une maladie appelée hypertension artérielle pulmonaire) ;
- le fimasartan (utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque) ;
- l'asunaprévir, le glécaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir (utilisés pour traiter l'hépatite C).

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de le devenir, ou si vous pensez l'être ; en effet, ce médicament peut être dangereux pour le fœtus. Si vous tombez enceinte alors que vous prenez ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin et arrêtez de prendre Nilemdo.

• **Grossesse**

Avant de commencer le traitement, vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez une méthode de contraception efficace, tel que conseillée par votre médecin. Si vous prenez une pilule contraceptive et que vous souffrez d'un épisode de diarrhée ou de vomissements durant plus de deux jours, vous devez utiliser une autre méthode de contraception (par exemple préservatif, diaphragme) pendant sept jours après la disparition des symptômes.

Si, après avoir commencé un traitement par Nilemdo, vous décidez de vouloir tomber enceinte, parlez-en à votre médecin, car votre traitement devra être modifié.

- **Allaitement**

Ne prenez pas Nilemdo si vous allaitez, car on ne sait pas si Nilemdo passe dans le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nilemdo n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Nilemdo contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Nilemdo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

Avalez le comprimé entier avec de la nourriture ou entre les repas.

Si vous avez pris plus de Nilemdo que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nilemdo

Si vous réalisez que vous avez oublié :

- une dose tard dans la journée, prenez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain ;
- la dose de la veille, prenez votre comprimé à l'heure prévue et ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Nilemdo

N'arrêtez pas de prendre Nilemdo sans l'accord de votre médecin, car il se peut que votre taux de cholestérol augmente à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent survenir aux fréquences suivantes :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges (anémie) ;
- augmentation des taux d'acide urique dans le sang, goutte ;
- douleurs dans les épaules, les jambes ou les bras ;
- résultats d'analyses sanguines indiquant des anomalies hépatiques.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution de l'hémoglobine (une protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène) ;
- augmentation du taux de créatinine et d'azote uréique sanguin (analyses biologiques pour évaluer la fonction rénale) ;
- diminution du taux de filtration glomérulaire (une mesure permettant de déterminer dans quelle mesure vos reins fonctionnent bien).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nilemdo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nilemdo

- La substance active est l'acide bempédoïque. Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque.
- Les autres composants sont :
 - lactose monohydraté (voir fin de la rubrique 2 sous « Nilemdo contient du lactose et du sodium ») ;
 - cellulose microcristalline (E460) ;
 - glycolate d'amidon sodique (type A) (voir fin de la rubrique 2 sous « Nilemdo contient du lactose et du sodium ») ;
 - hydroxypropylcellulose (E463) ;
 - stéarate de magnésium (E470b) ;
 - silice colloïdale anhydre (E551) ;
 - alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), macrogol/PEG (E1521).

Comment se présente Nilemdo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont blancs à blancs cassés, ovales, avec impression en creux de la mention « 180 » d'un côté et « ESP » de l'autre. Dimensions des comprimés :
13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo est conditionné sous plaquettes en plastique/aluminium en boîtes de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou sous plaquettes unitaires en boîtes de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

Fabricant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH
тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Sími: +49-(0) 89 7808 0

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Puh/Tel: +49-(0) 89 7808 0

Sverige

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.