

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI



1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nilemdo 180 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține 180 mg de acid bempedoic.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Un comprimat filmat de 180 mg conține 28,5 mg de lactoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oval, de culoare albă până la aproape albă de aproximativ 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm gravat cu „180” pe o față și cu „ESP” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nilemdo este indicat în tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (formele heterozigotă familială și nefamilială) sau cu dislipidemie mixtă, ca terapie adăugată la dietă:

- în asociere cu o statină sau cu statină în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu obțin valorile țintă ale LDL-C cu doza maximă tolerată de statine (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4) sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță sau contraindicații la statine.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Nilemdo este de un comprimat filmat de 180 mg administrat o dată pe zi.

Administrarea concomitentă cu simvastatină

Când Nilemdo se administrează concomitent cu simvastatină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi (sau 40 mg pe zi la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc mare de complicații cardiovasculare, care nu au atins țintele terapeutice sub tratament cu doze mai mici și când se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile potențiale) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (definită ca rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] < 30 ml/min/1,73 m²) sunt limitate și nu au fost studiați pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) tratați prin dializă. La acești pacienți poate fi necesară monitorizare suplimentară pentru apariția reacțiilor adverse în cazul administrării de Nilemdo (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B, conform clasificării Child-Pugh). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C, conform clasificării Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie efectuate teste periodice de evaluare a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nilemdo la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost până în prezent stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatul filmat se administrează pe cale orală cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Utilizarea concomitentă cu simvastatină în doze > 40 mg pe zi (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc potențial de miopatie la utilizarea concomitentă de statine

Acidul bempedoic mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați cu Nilemdo ca terapie în asociere cu o statină trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse asociate cu utilizarea unor doze mari de statine. În unele cazuri, statinele cauzează miopatie. În cazuri rare, miopatia se poate manifesta ca rhabdmioliză însoțită sau nu de insuficiență renală acută secundară mioglobulinuriei și poate duce la deces. Toți pacienții cărora li se administrează Nilemdo în asociere cu o statină trebuie instruiți cu privire la riscul potențial mărit de miopatie și informați să raporteze cu promptitudine orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabile. Dacă apar astfel de simptome în timp ce pacientul este tratat cu Nilemdo și o statină, se vor avea în vedere scăderea dozei maxime a statinei respective sau utilizarea altei statine, oprirea tratamentului cu Nilemdo și inițierea altei terapii hipolipemiante cu supravegherea strictă a concentrațiilor lipidelor și a reacțiilor adverse. Dacă se confirmă prezența unei miopatii prin concentrația creatinfosfokinazei (CPK) > 10× limita superioară a valorilor normale (LSVN), trebuie întreruptă imediat administrarea de Nilemdo și a oricărei statine care se utilizează concomitent.

Miozita cu o concentrație a CPK > 10× LSVN a fost raportată rar în asociere cu administrarea acidului bempedoic și cu terapie de fond cu simvastatină în doză de 40 mg. Este contraindicată administrarea concomitentă de simvastatină în doze > 40 mg pe zi și Nilemdo (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Creșterea valorilor acidului uric seric

Este posibil ca acidul bempedoic să determine creșterea valorilor acidului uric seric din cauza efectului inhibitor asupra OAT2 la nivelul tubulilor renali și să provoace sau să exacerbeze hiperuricemia și să precipite criza de gută la pacienții cu antecedente de gută sau cu predispoziție pentru această afecțiune

(vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Nilemdo se va opri dacă apare hiperuricemie însoțită de simptome de gută.

Cresterea concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

În studiile clinice s-au raportat creșteri de $> 3 \times$ LSVN ale concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) în asociere cu administrarea acidului bempedoic. Aceste creșteri au fost asimptomatice și nu s-au asociat cu creșteri $\geq 2 \times$ LSVN ale bilirubinei sau cu colestază și au revenit la valoarea inițială în condițiile continuării sau opririi tratamentului. La inițierea terapiei se vor efectua teste de evaluare a funcției hepatice. Se oprește tratamentul cu Nilemdo dacă persistă concentrațiile plasmaticice crescute ale transaminazelor $> 3 \times$ LSVN (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Experiența clinică provenită din administrarea acidului bempedoic la pacienții cu insuficiență renală severă (definită ca valori ale RFG < 30 ml/min/1,73 m²) este limitată, iar acidul bempedoic nu a fost studiat la pacienți cu BRST tratați prin dializă (vezi pct. 5.2). La acești pacienți poate fi necesară monitorizarea suplimentară pentru depistarea reacțiilor adverse în cazul administrării de Nilemdo.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie avută în vedere efectuarea de teste periodice de evaluare a funcției hepatice.

Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Pacientele trebuie sfătuite să întrerupă administrarea de Nilemdo înainte să înceteze măsurile contraceptive dacă intenționează să rămână gravide.

Excipienți

Nilemdo conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat de 180 mg (doza zilnică), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra acidului bempedoic

Interacțiuni cu alte medicamente mediate de transportorii medicamentelor

Studiile *in vitro* privind interacțiunile cu alte medicamente sugerează că acidul bempedoic, dar și metabolitul său activ și forma glucuronoconjugată nu sunt substraturi ale transportorilor bine caracterizați ai medicamentelor, cu excepția formei glucuronoconjugate a acidului bempedoic, care este substrat al OAT3.

Probenecid

Probenecidul, un inhibitor al glucuronoconjugării, a fost studiat în vederea evaluării efectului potențial al acestor inhibitori asupra profilului farmacocinetic al acidului bempedoic. Administrarea de acid bempedoic în doză de 180 mg pe fondul probenecid la starea de echilibru a dus la o creștere de 1,7 ori a valorii ASC corespunzătoare acidului bempedoic și la o creștere de 1,9 ori a valorii ASC corespunzătoare metabolitului activ al acidului bempedoic (ESP15228). Aceste creșteri nu au semnificație clinică și nu au un impact asupra dozelor recomandate.

Efectele acidului bempedoic asupra altor medicamente

Statine

Interacțiunile farmacocinetice dintre acidul bempedoic acid 180 mg și simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg și rosuvastatina 40 mg au fost evaluate în studii clinice. Administrarea unei doze unice de simvastatină 40 mg pe fondul acidului bempedoic în doză de 180 mg la starea de echilibru a dus la o creștere de 2 ori a expunerii la simvastatină. Creșteri de 1,4 ori până la 1,5 ori ale valorilor ASC pentru atorvastatină, pravastatină și rosuvastatină (administrată în doze unice) și/sau metaboliților lor majori au fost observate în condițiile administrării concomitente cu acid bempedoic 180 mg. Creșteri mai mari au fost observate când aceste statine au fost administrate concomitent cu o doză de 240 mg de acid bempedoic, mai mare decât cea terapeutică (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu alte medicamente mediate de transportorii medicamentelor

La concentrațiile semnificative clinic, acidul bempedoic și forma sa glucuronoconjugată au un efect inhibitor slab asupra OATP1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă de acid bempedoic cu medicamente care sunt substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3 (cum ar fi bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir și statine cum ar fi atorvastatină, pravastatină, fluvastatină, pitavastatină, rosuvastatină și simvastatină [vezi pct. 4.4]) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.

Acidul bempedoic are efect inhibitor asupra OAT2 *in vitro*, care ar putea fi și mecanismul care duce la creșterile minore ale valorilor creatininei serice și acidului uric seric (vezi pct. 4.8). Acțiunea inhibitorie a acidului bempedoic asupra OAT2 poate de asemenea să ducă la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi pentru OAT2. La concentrațiile semnificative clinic, este posibil ca acidul bempedoic să aibă un efect inhibitor slab asupra OAT3.

Ezetimib

Valorile ASC și C_{max} corespunzătoare ezetimibului total (ezetimib și ezetimib glucuronoconjugat) și, respectiv, formei glucuronoconjugate de ezetimib au crescut de aproximativ 1,6 și, respectiv, 1,8 ori, la administrarea unei doze unice de ezetimib cu acid bempedoic la starea de echilibru. Această creștere se datorează, cel mai probabil, inhibării OATP1B1 de către acidul bempedoic, ceea ce duce la scăderea absorbției hepatice și, în consecință, la scăderea eliminării de ezetimib-glucuronid. În cazul ezetimibului, creșterile ASC și C_{max} au fost sub 20 %. Aceste creșteri nu sunt semnificative clinic și nu influențează recomandările de dozaj.

Alte interacțiuni studiate

Acidul bempedoic nu a avut niciun efect asupra profilului farmacocinetic sau farmacodinamicii metforminului sau asupra profilului farmacocinetic al contraceptivului oral noretindronă/etinilestradiol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nilemdo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Datele provenite din utilizarea acidului bempedoic la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile cu acid bempedoic la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Deoarece acidul bempedoic reduce sinteza colesterolului și posibil sinteza altor derivați de colesterol necesari pentru dezvoltarea fetală normală, Nilemdo poate cauza efecte dăunătoare asupra fătului în cazul administrării la femei gravide. Tratamentul cu Nilemdo trebuie întrerupt înainte de momentul concepției sau cât mai repede după confirmarea sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul bempedoic/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului apariției unor reacții adverse grave, alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Nilemdo. Nilemdo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datele privind efectul Nilemdo asupra fertilității la om sunt inexistente. Pe baza studiilor la animale, nu se anticipează efecte asupra funcției de reproducere sau fertilității asociate tratamentului cu Nilemdo (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nilemdo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al acidului bempedoic a fost studiat în 4 studii clinice controlate de fază 3 (N = 3621) care au cuprins pacienți cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat tratament cu doza maximă tolerată de statine (2 studii; n = 3008) și pacienți netratați cu statine sau care luau doze mici de statine (2 studii; n = 613). Cele mai frecvente reacții adverse raportate cu acidul bempedoic în studiile clinice pivot au fost hiperuricemie (3,8 %), durere la nivelul extremităților (3,1 %) și anemie (2,5 %). Un număr mai mare de pacienți tratați cu acid bempedoic au oprit tratamentul din cauza spasmelor musculare (0,7 % față de 0,3 %), diareii (0,5 % față de < 0,1 %), durerii la nivelul extremităților (0,4 % față de 0) și greață (0,3 % față de 0,2 %), însă diferențele între acidul bempedoic și placebo nu au fost semnificative.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în asociere cu acidul bempedoic sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență în tabelul 1.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoriile de frecvență
Tulburări hematologice și limfatic	Anemie	Frecvente
	Scădere a concentrației de hemoglobină	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Gută	Frecvente
	Hiperuricemie ^a	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Concentrații plasmatic crescute ale aspartataminotransferazei	Frecvente
	Concentrații plasmatic crescute ale alaninaminotransferazei	Mai puțin frecvente
	Creștere a valorilor parametrilor funcției hepatice	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Valori crescute ale creatininemiei	Mai puțin frecvente
	Concentrații plasmatic crescute ale ureei	Mai puțin frecvente
	Rată de filtrare glomerulară redusă	Mai puțin frecvente

a. Hiperuricemia include hiperuricemie și creșterea valorilor acidului uric seric

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Creșterea concentrațiilor plasmatic ale enzimelor hepatice

În cazul administrării acidului bempedoic au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatic ale transaminazelor (AST și/sau ALT). În studiile clinice controlate, incidența creșterilor ($\geq 3 \times \text{ULN}$) concentrațiilor plasmatic ale transaminazelor hepatice a fost de 0,7 % la pacienții cărora li s-a administrat acid bempedoic și de 0,3 % la cei cărora li s-a administrat placebo. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatic ale transaminazelor nu au fost asociate cu alte dovezi de disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4).

Creșterea valorilor acidului uric seric

În studii clinice efectuate cu acid bempedoic au fost observate creșteri ale valorilor acidului uric seric, posibil legate de inhibarea OAT2 de la nivel tubular renal (vezi pct. 4.5). În analiza cumulată a studiilor clinice controlate cu placebo a fost observată o creștere medie de 0,8 mg/dl (47,6 micromoli/l) a acidului uric comparativ cu valoarea inițială în săptămâna 12 de tratament cu acid bempedoic. Creșteri ale valorilor acidului uric seric au survenit de obicei, în primele 4 săptămâni de tratament și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului. Guta a fost raportată la 1,4 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și 0,4 % din cei cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În ambele grupuri de tratament a existat o probabilitate mai mare ca pacienții care au raportat gută să aibă antecedente de gută și/sau valori ale acidului uric seric la momentul inițierii terapiei care depășeau LSVN.

Efecte asupra valorilor creatininei serice și azotului uric seric (BUN)

S-a demonstrat că acidul bempedoic crește valorile creatininei serice și BUN. În analiza cumulată a studiilor clinice controlate cu placebo, o creștere medie de 0,05 mg/dl (4,4 micromoli/l) a valorilor creatininei serice și o creștere medie de 1,7 mg/dl (0,61 micromol/l) a valorilor BUN comparativ cu valoarea inițială a fost observată cu acidul bempedoic la 12 săptămâni. Creșterile valorilor creatininei serice și BUN au survenit de obicei în primele 4 săptămâni de tratament, s-au menținut stabile și au revenit la valorile inițiale după încetarea tratamentului.

Este posibil ca aceste creșteri observate ale valorilor creatininei serice să fie asociate cu efectul inhibitor manifestat de acidul bempedoic asupra secreției de creatinină dependente de OAT2 la nivelul tubulilor renali (vezi pct. 4.5), care reprezintă o interacțiune dintre un medicament și un substrat endogen și nu pare să indice deteriorarea funcției renale. Acest efect trebuie avut în vedere când se interpretează modificările valorilor estimate ale clearance-ului creatininei la pacienții tratați cu Nilemdo, mai ales la pacienții care prezintă afecțiuni sau cărora li se administrează medicamente care impun monitorizarea valorilor estimate ale clearance-ului creatininei.

Scăderea concentrației de hemoglobină

În studiile clinice efectuate cu acid bempedoic s-au observat scăderi ale concentrației de hemoglobină. În analiza cumulată a studiilor clinice controlate cu placebo s-a observat o scădere a concentrației de hemoglobină comparativ cu momentul inițierii terapiei ≥ 20 g/l și $<$ limita inferioară a valorilor normale (LIVN) la o proporție de 4,6 % din pacienții din grupul de tratament cu acid bempedoic față de 1,9 % din grupul la care s-a administrat placebo. Scăderi similare ale concentrației hemoglobinei de peste 50 g/l și $<$ LIVN au fost raportate în grupul de tratament cu acid bempedoic și în cel cu placebo (0,2 % față de, respectiv, 0,2 %). Scăderile concentrației de hemoglobină au survenit, de obicei, în primele 4 săptămâni de tratament și au revenit la valorile inițiale după oprirea tratamentului. Dintre pacienții cu concentrații normale ale hemoglobinei la momentul inițierii terapiei, 1,4 % din grupul de tratament cu acid bempedoic și 0,4 % din cel cu placebo au prezentat concentrații ale hemoglobinei sub LIVN în timpul tratamentului. Anemia a fost raportată la 2,5 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și la 1,6 % din cei cărora li s-a administrat placebo.

Pacienți vârstnici

Din cei 3621 de pacienți cărora li s-a administrat acid bempedoic în studiile controlate cu placebo, 2098 (58 %) aveau vârsta $>$ 65 ani. Nu s-a observat nicio diferență generală privind siguranța între populația vârstnică și cea mai tânără.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice s-au administrat doze de până la 240 mg/zi (de 1,3 ori doza recomandată aprobată) fără semne de toxicitate care să impună limitarea dozei.

În studiile experimentale efectuate la animale nu s-au observat evenimente adverse pentru expuneri de până la 14 ori mai mari decât cele atinse la pacienții tratați cu acid bempedoic în doză de 180 mg o dată pe zi.

Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul cu Nilemdo. În cazul unei supradoze, pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic și să fie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente hipolipemiante, alte medicamente hipolipemiante, codul ATC: C10AX15

Mecanism de acțiune

Acidul bempedoic este un inhibitor de adenzin trifosfat-citrat liază (ACL) care duce la scăderea valorilor fracțiunii de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mică (LDL-C) datorită inhibării sintezei de colesterol la nivel hepatic. În calea biologică a sintezei colesterolului, ACL este o enzimă situată în amonte de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A)-reductaza. Acidul bempedoic necesită activarea coenzimei A (CoA) de către acil-CoA sintetaza 1 cu lanț foarte lung (ACSVL1) la forma de ETC-1002-CoA. ACSVL1 este exprimată în principal la nivel hepatic și nu la nivelul mușchiului scheletic. Efectul inhibitor asupra ACL exercitat de ETC-1002-CoA determină reducerea sintezei de colesterol în ficat și reduce valorile LDL-C din sânge prin stimularea receptorilor pentru lipoproteina cu densitate mică. În plus, inhibarea ACL de către ETC-1002-CoA provoacă în același timp supresia sintezei hepatice de acizi grași.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipercolesterolemie sau dislipidemie mixtă, administrarea de acid bempedoic în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente hipolipemiante determină scăderea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C, a formelor de colesterol diferite de colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (non-HDL-C), de apolipoproteină B (apo B) și de colesterol total (CT).

Deoarece pacienții cu diabet zaharat au un risc mărit de boală cardiovasculară aterosclerotică, studiile clinice efectuate cu acid bempedoic au înrolat pacienți cu diabet zaharat. În subșetul de pacienți cu diabet zaharat s-au observat valori mai mici ale HbA1c comparativ cu placebo (în medie, 0,2 %). La pacienții fără diabet zaharat nu s-au observat diferențe în ceea ce privește HbA1c între acidul bempedoic și placebo și nici în privința incidenței hipoglicemiei.

Electrofiziologie cardiacă

În doză de 240 mg (de 1,3 ori mai mare decât doza recomandată aprobată), acidul bempedoic nu determină o prelungire a intervalului QT care să fie relevantă clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Până în prezent, efectul medicamentului Nilemdo asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost stabilit.

Eficacitatea administrării Nilemdo a fost investigată în patru studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au implicat 3623 de pacienți adulți cu hipercolesterolemie sau cu dislipidemie mixtă, dintre care 2425 au fost randomizați în grupul cu acid bempedoic. Toți pacienții au utilizat acid bempedoic 180 mg sau placebo, pe cale orală, o dată pe zi. În două studii, pacienții cărora li s-au administrat tratamente de fond cu medicamente hipolipemiante constând în doza maximă tolerată de statine, cu sau fără alte tratamente hipolipemiante. Două studii au fost efectuate la pacienți cu intoleranță la statine documentată. În toate studiile de fază 3, rezultatul principal privind eficacitatea l-a constituit reducerea procentuală medie față de valoarea inițială a LDL-C în săptămâna 12 comparativ cu placebo.

Terapia combinată cu statine

Studiul 1002-047 a fost un studiu cu durată de 52 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu hipercolesterolemie sau cu dislipidemie mixtă. Eficacitatea Nilemdo a fost evaluată în săptămâna 12. Studiul a cuprins 779 pacienți randomizați în raport 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic (n = 522), fie placebo (n = 257), ca tratament asociat la o terapie hipolipemiantă cu doza maximă tolerată. Terapia hipolipemiantă cu doza maximă tolerată a fost definită ca doza maximă tolerată de statine (incluzând alte scheme cu statine în afară de cele cu dozare zilnică și fără statine până la cele cu doze foarte mici) fie în monoterapie, fie în asociere cu alte terapii hipolipemiante. Pacienții tratați cu simvastatină în doză zilnică de 40 mg sau mai mare au fost excluși din studiu.

Per total, vârsta medie la momentul inițial a fost de 64 de ani (interval: 28 - 91 de ani), 51 % aveau vârsta ≥ 65 de ani, 36 % erau femei, 94 % de rasă albă, 5 % de rasă neagră și 1 % asiatici. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). La momentul randomizării, 91 % din pacienți utilizau terapie cu statine și 53 % urmau un tratament intensiv cu statine. Acidul bempedoic a redus semnificativ LDL-C față de valoarea inițială la 12 săptămâni comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Acidul bempedoic a redus semnificativ și non-HDL-C, apo B și CT.

Studiul 1002-040 a fost un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat siguranța și eficacitatea acidului bempedoic la pacienți cu hipercolesterolemie sau cu dislipidemie mixtă. Eficacitatea Nilemdo a fost evaluată în săptămâna 12. Studiul a cuprins 2230 pacienți randomizați în raport 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic ($n = 1488$), fie placebo ($n = 742$), ca tratament asociat la o terapie hipolipemiantă cu doza maximă tolerată. Terapia hipolipemiantă cu doza maximă tolerată a fost definită ca doza maximă tolerată de statine (incluzând alte scheme cu statine în afară de cele cu dozare zilnică și cele cu doze foarte mici) fie în monoterapie, fie în asocieri cu alte terapii hipolipemiante. Pacienții cărora li s-a administrat simvastatină în doză zilnică de 40 mg sau mai mare și cei cărora li s-a administrat inhibitori PCSK9 au fost excluși din studiu.

Per total, vârsta medie la momentul inițial a fost de 66 de ani (interval: 24 - 88 de ani), 61 % aveau ≥ 65 de ani, 27 % erau femei, 96 % de rasă albă, 3 % de rasă neagră și 1 % asiatici. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). La momentul randomizării, toți pacienții urmau o terapie cu statine, iar la 50 % li se administra tratament intensiv cu statine. Acidul bempedoic a redus semnificativ LDL-C, în perioada dintre momentul inițial și săptămâna 12, comparativ cu placebo ($p < 0,001$). În săptămâna 12, un procent semnificativ mai mare de pacienți a atins o valoare a LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) în grupul tratat cu acid bempedoic comparativ cu cel care la care s-a administrat placebo (32 % față de 9 %, $p < 0,001$), iar acidul bempedoic a redus semnificativ non-HDL C, apo B și CT (vezi tabelul 2).

Tabelul 2. Efectele tratamentului cu Nilemdo comparativ cu placebo, la pacienții cu hipercolesterolemie primară sau cu dislipidemie mixtă cu modificare procentuală medie de la momentul inițial până la săptămâna 12

	Studiul 1002-047 (N = 779)		Studiul 1002-040 (N = 2230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Placebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1488	742
Media LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1488	742
Media LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
Apo B ^a , n	479	245	1485	736
Media LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
CT ^a , n	499	253	1488	742
Media LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteină B; HDL-C = fracțiunea de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mare (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C = fracțiunea de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mică (low-density lipoprotein cholesterol); LS = cele mai mici pătrate (least squares); CT=colesterol total.

Terapie de fond cu statine (1002-047): atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pitavastatină, fluvastatină, pravastatină și lovastatină.

Terapie de fond cu statine (1002-047): atorvastatină, simvastatină, pravastatină.

- a. Modificarea procentuală față de valoarea de referință a fost analizată folosind analiza de covarianță (ANCOVA), în care tratamentul și stratificarea obținută prin randomizare erau factori, iar valorile inițiale ale parametrilor lipidici erau covariabile.

Pacienți cu intoleranță la statine

Studiul 1002-048 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, care a evaluat eficacitatea Nilemdo comparativ cu placebo în privința scăderii valorilor LDL-C în condițiile asocierii la ezetimib la pacienți cu valori crescute ale LDL-C și cu antecedente de intoleranță la statine, care nu puteau tolera decât cea mai mică doză inițială aprobată de statină. Studiul a înrolat 269 acienți randomizați în raport 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic (n = 181) fie placebo (n = 88) ca terapie asociată la ezetimib în doză zilnică de 10 mg timp de 12 de săptămâni.

În general, vârsta medie la momentul inițial a fost de 64 de ani (interval: 30 - 86 de ani), 55 % aveau vârsta \geq 65 de ani, 61 % erau femei, 89 % albi, 8 % negri, 2 % asiatici și 1 % de alte categorii. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). La momentul randomizării, 33 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și 28 % din cei care au utilizat placebo făceau tratament cu statine în doză mai mică sau egală cu dozele minime aprobate. Acidul bempedoic a redus semnificativ LDL-C în perioada dintre momentul inițial și săptămâna 12, comparativ cu placebo ($p < 0,001$ %). De asemenea, acidul bempedoic a redus semnificativ și non-HDL-C, apo B și CT (vezi tabelul 3).

Studiul 1002-046 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, care a evaluat eficacitatea Nilemdo comparativ cu placebo la pacienții cu valori mari ale LDL-C și care aveau intoleranță la statine sau nu puteau tolera două sau mai multe statine, una în doza cea mai mică. Pacienții care tolerau o doză mai mică decât doza inițială aprobată pentru o statină au putut rămâne pe doza respectivă în cursul studiului. Eficacitatea acidului bempedoic a fost evaluată în săptămâna 12. Studiul a inclus 345 de pacienți randomizați 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic (n = 234), fie placebo (n = 111), timp de 24 săptămâni. La momentul randomizării, 8 % din pacienții cărora li s-a administrat acid bempedoic comparativ cu 10 % din cei cărora li s-a administrat placebo erau tratați cu statine într-o doză mai mică decât cele mai mici doze aprobate, iar 36 % din pacienții tratați cu acid bempedoic față de 30 % din cei care luau placebo urmau alte terapii modificatoare ale lipidelor care nu erau pe bază de statine.

Per total, vârsta medie la momentul inițial era de 65 de ani (interval: 26 - 88 de ani), 58 % aveau ≥ 65 de ani, 56 % erau femei, 89 % de rasă albă, 8 % de rasă neagră, 2 % asiatici, iar 1 % alte categorii. Valoarea medie inițială a LDL-C era de 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Acidul bempedoic a redus semnificativ LDL-C, în perioada dintre momentul inițial și până în săptămâna 12, comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Acidul bempedoic a redus semnificativ și non-HDL-C, apo B și CT (vezi tabelul 3).

Tratamentul în absența terapierilor hipolipemiante

În studiul 1002-046, 133 de pacienți din grupul cărora li s-a administrat acid bempedoic și 67 pacienți din grupul cărora li s-a administrat placebo nu urmau tratamente hipolipemiante de fond. În acest subgrup, acidul bempedoic a redus semnificativ LDL-C în perioada dintre momentul inițial până în săptămâna 12, comparativ cu placebo. Diferența dintre acidul bempedoic și placebo în privința modificării procentuale medii a LDL-C de la valoarea inițială până în săptămâna 12 a fost de -22,1 % (CI: -26,8 % , -17,4 %; $p < 0,001$).

Tabelul 3. Efectele tratamentului cu Nilemdo comparativ cu placebo la pacienții cu intoleranță la statine – modificare procentuală medie în perioada dintre momentul inițial și săptămâna 12)

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

apo B = apolipoproteină B; HDL-C = fracțiunea de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mare (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C = fracțiunea de colesterol alcătuită din lipoproteine cu densitate mică (low-density lipoprotein cholesterol) LS = cele mai mici pătrate (least squares); CT = colesterol total.

Terapie de fond cu statine (1002-048): atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pravastatină, lovastatină

Terapie de fond cu statine (1002-046): atorvastatină, simvastatină, pitavastatină, rosuvastatină, pravastatină, lovastatină

a. Modificarea procentuală față de momentul inițial a fost analizată folosind analiza de covarianță (ANCOVA), în care tratamentul și stratificarea obținută prin randomizare erau factori, iar valorile inițiale ale parametrilor lipidici erau covariabile.

În toate cele patru studii clinice, efectele maxime de reducere a LDL-C au fost observate încă din săptămâna 4, iar eficacitatea s-a menținut pe toată durata studiilor clinice. Aceste rezultate au fost constante în toate subgrupurile investigate din toate studiile clinice, incluzând vârsta, sexul, rasa, etnia, regiunea, antecedentele de diabet, valoarea inițială a LDL-C, indicele masei corporale (IMC), starea HeFH și terapiile de fond.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acid bempedoic la copii și adolescenți cu vârste între 4 și sub 18 ani în tratamentul hipercolesterolemiei. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Datele de farmacocinetică indică faptul că absorbția acidului bempedoic presupune un interval median până la atingerea concentrației maxime de 3,5 ore în condițiile administrării comprimatelor de Nilemdo 180 mg. Parametrii farmacocinetici corespunzători acidului bempedoic sunt prezentați ca valori medii (deviație standard [DS]) cu excepția situațiilor în care se specifică altfel. Acidul bempedoic poate fi considerat un precursor activat la nivel intracelular de ACSVL1 la ETC-1002-CoA. După administrarea mai multor doze la pacienți cu hipercolesterolemie, la starea de echilibru, valorile C_{max} și ASC au fost de 24,8 (6,9) micrograme/ml și, respectiv, de 348 (120) micrograme·ora/ml. Parametrii farmacocinetici corespunzători acidului bempedoic la starea de echilibru au avut în general un profil linear pentru doze cuprinse între 120 mg și 220 mg. Nu au existat modificări dependente de repere temporale ale parametrilor farmacocinetici ai acidului bempedoic după administrarea repetată în doza recomandată, iar starea de echilibru pentru acidul bempedoic s-a atins după 7 zile. Valoarea medie a raportului de acumulare corespunzătoare acidului bempedoic a fost de aproximativ 2,3 ori.

Administrarea concomitentă cu alimente nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a acidului bempedoic atunci când acesta a fost administrat sub formă de comprimate Nilemdo 180 mg. Alimentele încetinesc viteza de absorbție a acidului bempedoic. Constanta vitezei de absorbție în administrarea cu alimentele este de 0,32/oră.

Distribuție

Volumul observat de distribuție (V/F) al acidului bempedoic a fost de 18 l. Legarea de proteinele plasmatică a acidului bempedoic, a formei sale glucurononconjugate și a metabolitului său activ, ESP15228, a fost de 99,3 %, 98,8 % și, respectiv, 99,2 %. Acidul bempedoic nu este distribuit în globulele roșii.

Metabolizare

Studiile *in vitro* privind interacțiunile metabolice sugerează că acidul bempedoic, dar și metabolitul său activ și forma glucurononconjugată nu sunt metabolizate de către și nu au efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor sistemului citocromului P450.

Calea principală de eliminare a acidului bempedoic este reprezentată de metabolizarea la acil-glucurononconjugat. De asemenea, acidul bempedoic este convertit în mod reversibil într-un metabolit activ (ESP15228) datorită activității aldo-keto-reductazei observate *in vitro* în ficatul uman. Valoarea medie a ASC corespunzătoare raportului metabolit/substanță originală pentru ESP15228 după administrarea în doză repetată a fost de 18 % și s-a menținut constantă în timp. Ambii compuși sunt convertiți *in vitro* în glucurononconjugăți inactivi de către UGT2B7. Acidul bempedoic, ESP15228 și formele lor corespunzătoare glucurononconjugate au fost depistate în plasmă, acidul bempedoic reprezentând cea mai mare parte (46 %) a $ASC_{0-48 \text{ ore}}$, iar forma ESP15228 glucurononconjugată ocupând locul al doilea (30 %). ESP15228 și forma glucurononconjugată a acestuia au reprezentat 10 % și 11 % din $ASC_{0-48 \text{ ore}}$ plasmatică.

La starea de echilibru, valoarea C_{max} și ASC pentru metabolitul activ echipotent (ESP15228) al acidului bempedoic la pacienții cu hipercolesterolemie au fost de 3,0 (1,4) micrograme/ml și 54,1 (26,4) micrograme·ora/ml. Cel mai probabil, ESP15228 a avut o contribuție minoră la activitatea clinică totală a acidului bempedoic, având în vedere expunerea sistemică și proprietățile farmacocinetice.

Eliminare

Clearance-ul la starea de echilibru (CL/F) corespunzător acidului bempedoic determinat la o analiză de farmacocinetică populațională la pacienți cu hipercolesterolemie a fost de 12,1 ml/min după administrarea o dată pe zi; clearance-ul renal al acidului bempedoic nemodificat a reprezentat sub 2 % din amploarea totală a clearance-ului. Valoarea medie (DS) a timpului de înjumătățire plasmatică pentru acidul bempedoic la om a fost de 19 (10) ore la starea de echilibru.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 240 mg de acid bempedoic (de 1,3 ori doza recomandată aprobată), 62,1 % din doza totală (acid bempedoic și metaboliții acestuia) a fost recuperată în urină, mai ales sub forma de acilglucuroconjugat al acidului bempedoic, iar o proporție de 25,4 % a fost recuperată în materiile fecale. Mai puțin de 5 % din doza administrată a fost excretată cumulat sub formă de acid bempedoic nemodificat în materiile fecale și în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic a fost evaluat în cadrul unei analize de farmacocinetică populațională efectuată pe datele cumulate din toate studiile clinice (n = 2261) în vederea evaluării relației dintre funcția renală și ASC la starea de echilibru a acidului bempedoic și într-un studiu de farmacocinetică a unei doze unice la subiecți cu grade diferite de disfuncție renală. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, valoarea medie de expunere la acidul bempedoic a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată de 1,4 ori (IP 90 %: 1,3 – 1,4) și, respectiv, de 1,9 ori (IP 90 %: 1,7 – 2,0) (vezi pct. 4.4).

Informațiile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate; într-un studiu cu doză unică, ASC pentru acidul bempedoic era mărită de 2,4 ori la pacienții (n = 5) cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) comparativ cu cei cu funcție renală normală. Studiile clinice efectuate cu acid bempedoic nu au înrolat pacienți cu BRST tratați cu dializă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic și al metabolitului său (ESP15228) a fost studiat la pacienți cu funcție hepatică normală sau insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh) după o doză unică (n = 8/grup). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valoarea medie a C_{max} și ASC corespunzătoare acidului bempedoic a scăzut cu 11 % și, respectiv, 22 %, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 14 % și, respectiv, 16 %, la cei cu insuficiență hepatică moderată. Nu se așteaptă ca acest efect să ducă la scăderea eficacității. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei.

Acidul bempedoic nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh).

Alte grupe speciale de pacienți

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic nu a fost influențat de vârstă, sex sau rasă. Greutatea corporală a fost o covariabilă cu semnificație statistică. Cvartila inferioară a greutateii corporale (< 73 kg) s-a asociat cu o expunere cu aproximativ 30 % mai mare. Creșterea valorii de expunere nu a avut semnificație clinică și doza nu se ajustează în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bateria standard de studii de evaluare a genotoxicității nu a depistat potențial mutagen sau clastogen al acidului bempedoic. În studiile de carcinogenitate evaluate pe toată durata vieții, acidul bempedoic a mărit incidența tumorilor hepatocelulare și a tumorilor foliculare de glandă tiroidă la șobolani masculi și a tumorilor hepatocelulare la șoareci masculi. Deoarece acestea sunt tumori observate frecvent în studiile de evaluare biologică pe toată durata vieții la modele murine și mecanismul tumorigen este secundar activării PPAR-alfa specifice rozătoarelor, se consideră că aceste tumori nu se transpun în risc pentru om.

Greutatea crescută a ficatului și hipertrofia hepatocelulară au fost observate numai la șobolan și au fost parțial reversibile după recuperarea cu durata de 1 lună la doze ≥ 30 mg/kg și zi sau de 4 ori valoarea de expunere la om asociată dozei de 180 mg. Modificări reversibile, neconsiderate evenimente adverse ale parametrilor de laborator sugestive pentru aceste efecte hepatice, scăderi ale valorilor globulelor roșii și ale parametrilor de coagulare sangvină, dar și creșteri ale valorilor azotului uric sangvin și creatininemiei au fost observate la ambele specii pentru dozele tolerate. Nivelul de dozare la care nu s-au observat evenimente adverse în studiile cu utilizare cronică pentru reacții a fost de 10 mg/kg și zi și de 60 mg/kg și zi asociat cu expuneri mai mici și de 15 ori mai mari decât expunerea la om corelată cu doza de 180 mg în studii efectuate la șobolan și, respectiv, maimuțe.

Acidul bempedoic nu a indus efecte teratogene sau toxice embriofetale la iepuroaice gestante la doze de maximum 80 mg/kg și zi sau de 12 ori valoarea de expunere sistemică la om asociat dozei de 180 mg. Femelele gestante de șobolan la care s-a administrat acid bempedoic în doze de 10, 30 și 60 mg/kg și zi în timpul fazei de organogeneză au avut un număr redus de fetuși viabili și greutate corporală fetală redusă la doze ≥ 30 mg/kg și zi sau de 4 ori valoarea de expunere sistemică la om obținută cu doza de 180 mg. Creșterea incidenței efectelor scheletice la nivel fetal (deformări de scapula și coaste) s-a observat la toate dozele, pentru valori de expunere mai mici decât expunerea sistemică la om corelată cu doza de 180 mg. Într-un studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, femelele de șobolan gestante la care s-a administrat acid bempedoic în doze de 5, 10, 20 și 30 mg/kg și zi pe durata gestației și lactației au avut reacții adverse la doze ≥ 20 mg/kg și zi și reduceri ale numărului de pui născuți vii și scăderi asociate supraviețuirii puilor, creșterii lor, dar și capacitate de învățare și memorie redusă la doze ≥ 10 mg/kg și zi, la expuneri maternale asociate unor doze de 10 mg/kg și zi, aflate sub valoarea de expunere generată de doze de 180 mg la om.

Nu există date disponibile cu privire la efectul Nilemto asupra fertilității la om. Administrarea de acid bempedoic la șobolan de ambele sexe înainte de împerechere și pe durata gestației până în ziua 7 la femele a determinat modificări ale periodicității estrului, scăderea numărului de corpi luteali și a implantărilor la doze ≥ 30 mg/kg și zi fără efecte asupra fertilității la niciunul dintre sexe sau asupra parametrilor spermatici pentru doze 60 mg/kg și zi (de 4 și 9 ori mai mari decât expunerea sistemică asociată dozei de 180 mg la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidon glicolat de sodiu, (tip A)
Hidroxipropil celuloză (E463)
Stearat de magneziu (E470b)
Siliciu coloidal anhidru (E551)

Filmul comprimatului

Poli(vinil alcool) parțial hidrolizat (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din clorură de polivinil (PVC)/aluminiiu.
Mărimi de ambalaj de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 de comprimate filmate.
Blistere din clorură de polivinil (PVC)/aluminiiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.
Mărimi de ambalaj de 10 x 1, 50 x 1 sau 100 x 1 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilemdo comprimate filmate 180 mg
acid bempedoic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat conține acid bempedoic 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

10 comprimate filmate

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

84 comprimate filmate

90 comprimate filmate

98 comprimate filmate

100 comprimate filmate

10 x 1 comprimat filmat

50 x 1 comprimat filmat

100 x 1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1425/001 10 comprimate filmate
EU/1/20/1425/007 14 comprimate filmate
EU/1/20/1425/002 28 comprimate filmate
EU/1/20/1425/003 30 comprimate filmate
EU/1/20/1425/008 84 comprimate filmate
EU/1/20/1425/004 90 comprimate filmate
EU/1/20/1425/005 98 comprimate filmate
EU/1/20/1425/006 100 comprimate filmate
EU/1/20/1425/009 10 x 1 comprimat filmat
EU/1/20/1425/010 50 x 1 comprimat filmat
EU/1/20/1425/011 100 x 1 comprimat filmat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nilemdo 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nilemdo comprimate filmate 180 mg
acid bempedoic

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi-Sankyo (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nilemdo 180 mg comprimate filmate acid bempedoic



Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nilemdo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nilemdo
3. Cum să luați Nilemdo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nilemdo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nilemdo și pentru ce se utilizează

Ce este Nilemdo și cum acționează

Nilemdo este un medicament care reduce valorile colesterolului „rău” (numit și „colesterol LDL”), un tip de grăsime din sânge.

Nilemdo conține substanța activă acid bempedoic, care este inactivă până când intră în ficat, unde este transformată în forma sa activă. Acidul bempedoic scade sinteza de colesterol din ficat și crește eliminarea LDL-colesterolului din sânge prin blocarea unei enzime (citrat liaza-ATP dependentă) necesară în sinteza colesterolului.

Pentru ce se utilizează Nilemdo

Nilemdo se utilizează la adulți cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, afecțiuni care provoacă creșterea valorilor colesterolului din sânge. Se utilizează împreună cu o alimentație care permite reducerea colesterolului.

Nilemdo se utilizează:

- dacă ați fost tratat cu o statină (cum ar fi simvastatină, un medicament utilizat frecvent pentru scăderea valorilor colesterolului), iar acest tratament nu a dus la scăderea satisfăcătoare a valorilor colesterolului LDL;
- în monoterapie sau împreună cu alte medicamente pentru scăderea colesterolului, atunci când statinele nu sunt tolerate sau nu pot fi utilizate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nilemdo

Nu luați Nilemdo:

- dacă sunteți alergic la acid bempedoic, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă;
- dacă alăptați;
- dacă luați mai mult de 40 mg de simvastatină în fiecare zi (alt medicament utilizat pentru scăderea colesterolului).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nilemdo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați avut vreodată gută;
- dacă aveți probleme grave cu rinichii;
- dacă aveți probleme grave cu ficatul.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze analize de sânge înainte ca dumneavoastră să începeți să luați Nilemdo împreună cu o statină, pentru a verifica funcția ficatului.

Copii și adolescenți

Nu utilizați Nilemdo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece utilizarea Nilemdo nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

Nilemdo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament(e) care conțin următoarele substanțe active:

- atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului și numite statine).
Riscul unei boli a mușchilor poate crește când se utilizează în același timp o statină și Nilemdo. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor de cauză inexplicabilă.
- bosentan (utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni numite hipertensiune arterială pulmonară).
- fimasartan (utilizat în tratamentul tensiunii arteriale mari și insuficienței cardiace).
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (utilizate în tratamentul hepatitei C).

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece există posibilitatea să facă rău fătului. Dacă sunteți gravidă când luați acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră și opriți tratamentul cu Nilemdo.

- **Sarcina**

Înainte de a începe tratamentul, trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă și să folosiți metode eficiente de contracepție, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Dacă utilizați pilule contraceptive și aveți diaree sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie să utilizați altă metodă de contracepție (de exemplu, prezervativ, diafragmă) timp de 7 zile după dispariția simptomelor.

Dacă după ce ați început tratamentul cu Nilemdo, decideți că doriți să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră deoarece tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat.

- **Alăptarea**

Nu luați Nilemdo dacă alăptați deoarece nu se știe dacă Nilemdo trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nilemdo nu are nicio influență sau are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nilemdo conține lactoză și sodiu

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Nilemdo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat administrat o dată pe zi.

Comprimatul se înghite întreg, cu alimente sau între mese.

Dacă luați mai mult Nilemdo decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Nilemdo

Dacă vă dați seama că ați uitat:

- o doză spre sfârșitul zilei, luați doza uitată și luați următoarea doză la momentul obișnuit în ziua următoare.
- doza din ziua anterioară, luați comprimatul la momentul obișnuit și nu luați altă doză pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Nilemdo

Nu încetați să luați Nilemdo decât la recomandarea medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca valorile colesterolului dumneavoastră să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea reacții adverse cu următoarele grupe de frecvență:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de globule roșii (anemie)

- creșterea valorilor acidului uric din sânge, gută
- durere la nivelul umerilor, al membrelor inferioare sau al celor superioare
- rezultate ale analizelor de sânge care indică anomalii la nivelul ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- scăderea valorii hemoglobinei (o proteină din componența globulelor roșii care are rolul de a transporta oxigen)
- creșterea valorilor creatininei și azotului uric din sânge (analize de laborator care verifică funcția rinichilor)
- scăderea ratei de filtrare glomerulară (un parametru de evaluare a funcției rinichilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nilemdo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nilemdo

- Substanța activă este acidul bempedoic. Un comprimat filmat conține acid bempedoic 180 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - lactoză monohidrat (vezi finalul pct. 2 la „Nilemdo conține lactoză și sodiu”)
 - celuloză microcristalină (E460)
 - amidonoglicolat de sodiu (tip A) (vezi finalul pct. 2 la „Nilemdo conține lactoză și sodiu”)
 - hidroxipropil celuloză (E463)
 - stearat de magneziu (E470b)
 - siliciu coloidal anhidru (E551)
 - poli(vinilalcool) parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171), macrogol/PEG (E1521)

Cum arată Nilemdo și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ovale, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu „180” pe o față și cu „ESP” pe cealaltă. Dimensiunile comprimatelor: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo este ambalat în blistere de plastic/aluminiu în cutii de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 de comprimate filmate sau în blistere cu unități dozate ambalate în cutii de 10 x 1, 50 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

Fabricantul

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.