

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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

Hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă

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.

Boală cardiovasculară

Nilemdo este indicat în tratamentul adulților cu risc stabilit sau cu risc ridicat de boală cardiovasculară aterosclerotică, pentru reducerea riscului cardiovascular prin scăderea concentrațiilor plasmatice de LDL-C, ca terapie adăugată la corectarea altor factori de risc:

- la pacienții cărora li se administrează doza maximă tolerată dintr-o statină, cu sau fără ezetimib, sau
- în monoterapie sau în asociere cu ezetimib la pacienții cu intoleranță sau contraindicații la statine.

Pentru rezultatele studiilor privind efectele asupra LDL-C, evenimentele cardiovasculare și categoriile de pacienți studiate, vezi pct. 5.1.

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/minut/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 și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă 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 hipolipemice 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.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

În studiile clinice s-au raportat creșteri de > 3× LSVN ale concentrațiilor plasmatice 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 plasmatice crescute ale transaminazelor > 3× 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/minut/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 (administrare în doze unice) și/sau metabolizilor 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 eficiente 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 controlate cu placebo, de fază 3, privind hiperlipidemia primară (N = 3 621) care au cuprins pacienți cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat tratament cu doza maximă tolerată de statine (2 studii; n = 3 008) 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 %), anemie (2,5 %) și gută (1,4 %). 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. Profilul de siguranță în studiul

privind rezultatele cardiovasculare (CLEAR Outcomes; N=13 965) a fost în conformitate cu profilul de siguranță general descris în studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în asociere cu acidul bempedoic, pe baza ratelor de incidență din studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară și a ratelor de incidență ajustate în funcție de expunere din studiul CLEAR Outcomes, 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) 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
	Scădere în greutate ^b	Mai puțin 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	Rată de filtrare glomerulară redusă	Frecvente
	Valori crescute ale creatininemiei	Mai puțin frecvente
	Concentrații plasmatic crescute ale ureei	Mai puțin frecvente

a. Hiperuricemia include hiperuricemie și creșterea valorilor acidului uric seric

b. (Studiul CLEAR Outcomes) Scăderea în greutate a fost observată numai la pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) inițial ≥ 30 kg/m², cu o scădere medie a greutății corporale de -2,28 kg în luna 36. Scăderea medie a greutății corporale a fost $\leq 0,5$ kg la pacienții cu un IMC inițial de 25 până la < 30 kg/m². Acidul bempedoic nu a fost asociat cu o modificare medie a greutății corporale la pacienții cu un IMC inițial < 25 kg/m².

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 de fază 3 privind hiperlipidemia primară, incidența creșterilor ($\geq 3 \times$ LSVN) 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. În studiul CLEAR Outcomes, incidența creșterilor $\geq 3 \times$ LSVN ale concentrațiilor plasmatic ale transaminazelor hepatice a apărut, de asemenea, mai frecvent la pacienții tratați cu acid bempedoic (1,6 %), decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (1,0 %). 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 studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară, a fost observată o creștere medie de 47,6 micromoli/l (0,8 mg/dl) 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. În studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară, 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 studiul CLEAR Outcomes, la pacienții tratați cu acid bempedoic a fost observată o creștere medie de 47,6 micromoli/l (0,8 mg/dl) a acidului uric comparativ cu valoarea inițială în luna 3, iar guta a fost, de asemenea, raportată mai frecvent la pacienții tratați cu acid bempedoic (3,1 %), decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (2,1 %). 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 studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară, o creștere medie de 4,4 micromoli/l (0,05 mg/dl) a valorilor creatininei serice și o creștere medie de 0,61 micromol/l (1,7 mg/dl) 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. Creșteri medii similare ale valorilor creatininei serice [5,8 micromoli/l (0,066 mg/dl)] și ale valorilor BUN [0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)] au fost observate cu acidul bempedoic în studiul CLEAR Outcomes.

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 studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară 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. În studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară, 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. În studiul CLEAR Outcomes, au fost observate scăderi similare ale concentrației de hemoglobină, iar anemia a fost, de asemenea, raportată mai frecvent la pacienții tratați cu acid bempedoic (4,7 %), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3,9 %).

Pacienți vârstnici

Din cei 3 621 de pacienți cărora li s-a administrat acid bempedoic în studiile de fază 3 privind hiperlipidemia primară, 2 098 (58 %) aveau vârsta $>$ 65 de ani. În studiul CLEAR Outcomes, 4 141 de pacienți (59 %) tratați cu acid bempedoic aveau vârsta \geq 65 de ani și 1 066 de pacienți (15 %) tratați cu

acid bempedoic aveau vârsta ≥ 75 de 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 desuștinere 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 mușchilor scheletici. 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, ale formelor de colesterol diferite de colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (non-HDL-C), ale apolipoproteinei B (apo B), ale colesterolului total (CT) și ale proteinei C-reactive (CRP).

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

Eficacitate și siguranță clinică în hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă

Eficacitatea administrării Nilemdo a fost investigată în patru studii multicentrice, randomizate, dublu- orb, controlate cu placebo, de fază 3, privind hiperlipidemia primară, care au implicat 3 623 de pacienți adulți cu hipercolesterolemie sau cu dislipidemie mixtă, dintre care 2 425 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 hipolipemiente constând în doza maximă tolerată de statine, cu sau fără alte tratamente hipolipemiente. Două studii au fost efectuate la pacienți cu intoleranță la statine documentată. În toate studiile de fază 3, criteriul de evaluare 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

CLEAR Wisdom (Studiul 1002-047) a fost un studiu cu durata de 52 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu- orb, controlat cu placebo, de fază 3, privind hiperlipidemia primară, 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 hipolipemiente. 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 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). 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.

CLEAR Harmony (Studiul 1002-040) a fost un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu- orb, controlat cu placebo, de fază 3, privind hiperlipidemia primară, 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 2 230 pacienți randomizați în raport 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic (n = 1 488), 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 asociere cu alte terapii hipolipemiente. 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 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). 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 $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) 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

	CLEAR Wisdom (Studiul 1002-047) (N = 779)		CLEAR Harmony (Studiul 1002-040) (N = 2 230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Placebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Media LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Media LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
Apo B ^a , n	479	245	1 485	736
Media LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
CT ^a , n	499	253	1 488	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

CLEAR Tranquility (Studiul 1002-048) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, de fază 3, privind hiperlipidemia primară, 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 ≥ 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 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). 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).

CLEAR Serenity (Studiul 1002-046) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, de fază 3, privind hiperlipidemia primară, 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 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

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 CLEAR Serenity (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)

	CLEAR Tranquility (Studiul 1002-048) (N = 269)		CLEAR Serenity (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.

Eficacitate și siguranță clinică în profilaxia evenimentelor cardiovasculare

CLEAR Outcomes (Studiul 1002-043) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente, la 13 970 de pacienți adulți cu boală cardiovasculară (BCV) aterosclerotică stabilită (70 %) sau cu risc ridicat pentru BCV aterosclerotică (30 %). Pacienții cu BCV stabilită aveau antecedente documentate de boală arterială coronariană, boală arterială periferică simptomatică și/sau boală aterosclerotică cerebrovasculară. Pacienții fără BCV stabilită au fost considerați ca având risc ridicat de BCV pe baza îndeplinirii a cel puțin unuia dintre următoarele criterii: (1) diabet zaharat (tip 1 sau tip 2) la femei cu vârsta de peste 65 de ani sau la bărbați cu vârsta de peste 60 de ani, sau (2) scor de risc Reynolds > 30 % sau scor de risc SCORE $> 7,5$ % pe parcursul a 10 ani, sau (3) scor de calciu coronarian > 400 de unități Agatston în orice moment în antecedente. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Nilemdo 180 mg pe zi

(n = 6 992), fie placebo (n = 6 978) în monoterapie sau ca tratament adăugat la alte terapii hipolipemiante de fond, care puteau include doze foarte mici de statine. Per total, peste 95 % dintre pacienți au fost urmăriți până la sfârșitul studiului sau până la deces și mai puțin de 1 % au fost pierduți din urmărire. Durata de urmărire mediană a fost de 3,4 ani.

La momentul inițial, vârsta medie a fost de 65,5 ani, 48 % erau femei, 91% erau de rasă albă. Caracteristicile inițiale suplimentare selectate au inclus hipertensiune arterială (85 %), diabet zaharat (46 %), prediabet zaharat (42 %), consumator actual de tutun (22 %), RFGe < 60 ml/minut/1,73 m² (21 %) și un indice de masă corporală mediu de 29,9 kg/m². Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 3,6 mmol/l (139 mg/dl). La momentul inițial, 41 % dintre pacienți urmau cel puțin o terapie modificatoare a lipidelor, inclusiv ezetimib (12 %), și doze foarte mici de statine (23 %).

Nilemdo a redus semnificativ riscul pentru criteriul de evaluare principal compozit reprezentat de evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM-4) constând în deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal sau revascularizare coronariană, cu 13 % comparativ cu placebo. (rata de risc: 0,87; ÎI 95 %: 0,79, 0,96; p = 0,0037); și riscul pentru criteriul de evaluare secundar cheie compozit EACM-3 (deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal) a fost redus semnificativ, cu 15% comparativ cu placebo (rata de risc: 0,85; ÎI 95 %: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Rezultatul pentru criteriul de evaluare principal compozit a fost în general consecvent între subgrupurile prespecificate (inclusiv vârsta inițială, rasa, etnia, sexul, categoria LDL-C, utilizarea de statine, utilizarea de ezetimib și diabetul zaharat). Impactul Nilemdo asupra componentelor individuale ale criteriului de evaluare principal a inclus o reducere cu 27 % a riscului de infarct miocardic non-letal și o reducere cu 19 % a riscului de revascularizare coronariană comparativ cu placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește reducerea apariției accidentului vascular cerebral non-letal și a riscului de deces cardiovascular în comparație cu placebo. Rezultatele pentru criteriile de evaluare principal și secundare cheie privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4. Estimările curbei Kaplan-Meier a incidenței cumulative a criteriului de evaluare principal EACM-4 și a criteriului de evaluare secundar EACM-3 sunt prezentate în Figurile 1 și 2 de mai jos. Incidența cumulativă a criteriului de evaluare principal EACM-4 este prezentată separat începând din luna 6.

Mai mult, diferența dintre Nilemdo și placebo în ceea ce privește modificarea procentuală medie a valorilor LDL-C de la momentul inițial până în luna 6 a fost de -20 % (ÎI 95 %: -21 %, -19 %).

Tabelul 4: Efectul Nilemdo asupra evenimentelor cardiovasculare majore

Criteriu de evaluare	Nilemdo N=6 992	Placebo N=6 978	Nilemdo comparativ cu placebo
	n (%)	n (%)	Risc relativ ^a (ÎÎ 95 %) Valoare <i>p</i> ^b
Criteriul de evaluare principal			
Deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal, revascularizare coronariană (EACM-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Componentele criteriului de evaluare principal			
Infarct miocardic non-letal	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Revascularizare coronariană	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Accident vascular cerebral non-letal	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Deces cardiovascular	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Criteriile de evaluare secundare cheie			
Deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal (EACM-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Infarct miocardic letal și non-letal	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Revascularizare coronariană	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Accident vascular cerebral letal și non-letal	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

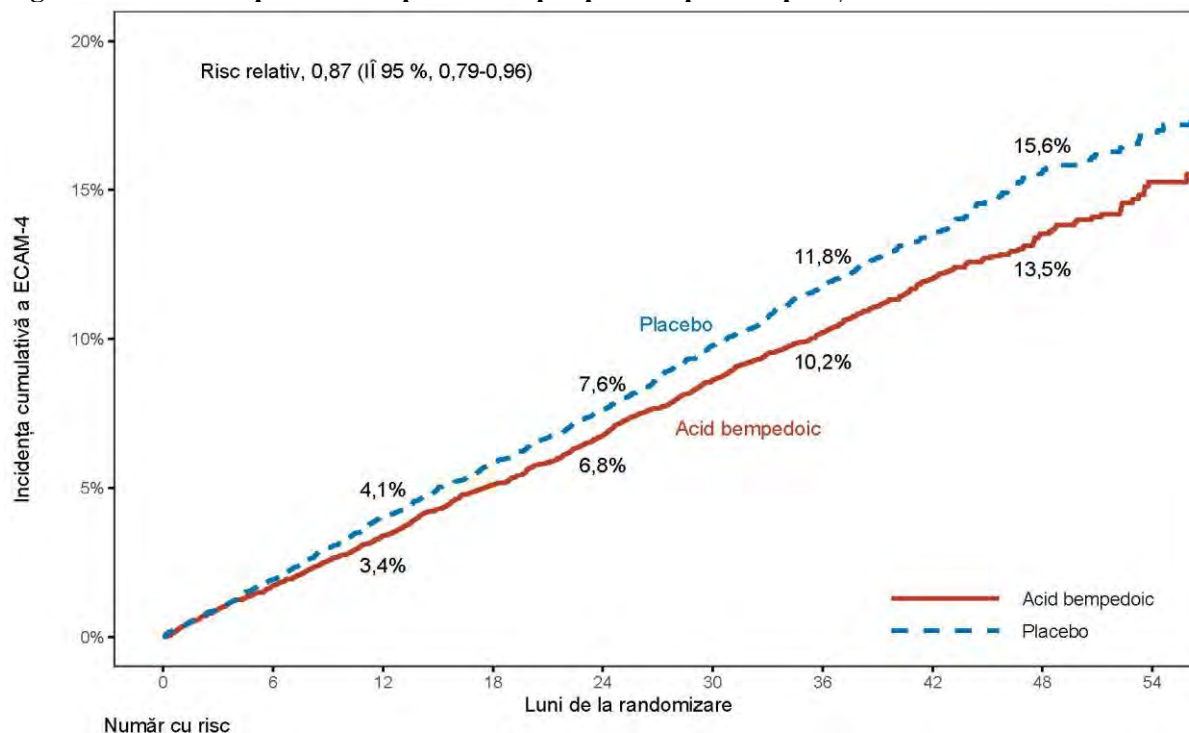
ÎÎ = interval de încredere; EACM = eveniment advers cardiovascular major; NS = nesemnificativ

a. Riscul relativ și ÎÎ de 95 % corespunzător s-au bazat pe un model de risc proporțional Cox, care a inclus tratamentul ca variabilă explicativă.

b. Valoarea *p* s-a bazat pe testul de rang logaritmic.

Notă: acest tabel prezintă, de asemenea, timpul până la prima apariție pentru fiecare dintre componentele EACM; pacienții pot fi incluși în mai mult de 1 categorie.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la prima apariție a EACM-4

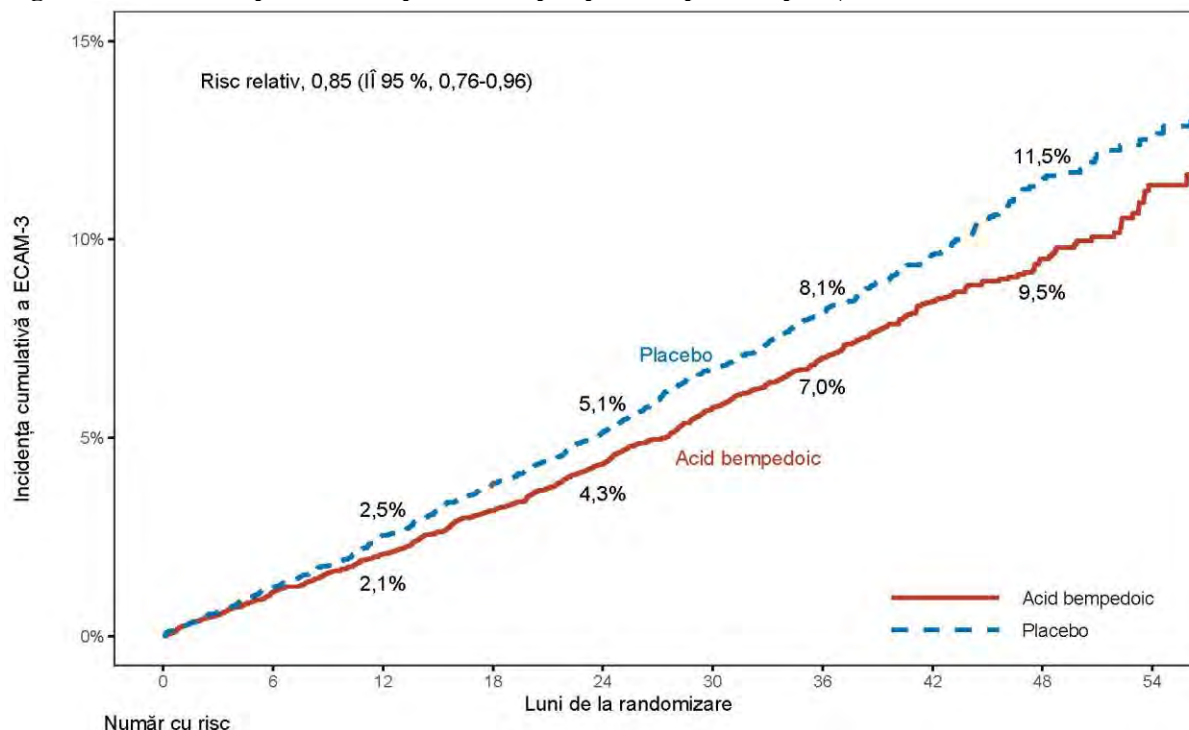


Număr cu risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Acid bempedoic	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

EACM = eveniment advers cardiovascular major

Notă: EACM-4 este definit drept criteriul de evaluare compozit reprezentat de deces CV, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal sau revascularizare coronariană.

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la prima apariție a EACM-3



Număr cu risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Acid bempedoic	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

EACM = eveniment advers cardiovascular major

Notă: EACM-3 este definit drept criteriul de evaluare compozit reprezentat de deces CV, IM non-letal sau accident vascular cerebral non-letal.

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·oră/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/minut 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 metabolizii 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 cumulativ 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 = 2 261) 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/minut/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 scapulă 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 -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 materne 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 Nilemdo 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)
Hidroxiopropil 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)/aluminiu.

Mărimi de ambalaj de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 de comprimate filmate.

Blistere din clorură de polivinil (PVC)/aluminiu 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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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 poate, de asemenea, să contribuie la reducerea riscului cardiovascular prin scăderea valorilor colesterolului rău.

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

- 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.
- Adulți cu valori ridicate ale colesterolului în sânge care au deja boală cardiovasculară sau care au alte afecțiuni care îi expun la un risc mai mare de evenimente cardiovasculare.

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 (enumerare 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

Luăți 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
- scăderea ratei de filtrare glomerulară (un parametru de evaluare a funcției rinichilor)

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)
- scădere în greutate

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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>.