

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque.

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

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

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

Maladie cardiovasculaire

Nilemdo est indiqué chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe ; ou,
- seul ou en association avec l'ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats de l'étude en termes d'effets sur le LDL-C, d'événements cardiovasculaires et pour les populations étudiées, voir la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Traitement concomitant par la simvastatine

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) et les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse sont limitées (voir rubrique 5.2). Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemdo est administré (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Utilisation concomitante de fibrates

L'administration concomitante de fibrates avec l'acide bempédoïque a entraîné une augmentation du taux de triglycérides et une diminution du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) chez certains patients dans les essais cliniques et les notifications post-commercialisation. Les taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité et de triglycérides doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Augmentation des taux sériques d'acide urique

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

Augmentation des taux des enzymes hépatiques

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Contraception chez les femmes en âge de procréer

Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent recevoir des conseils appropriés sur les méthodes contraceptives efficaces et commencer à utiliser une contraception efficace.

Les patientes prenant des contraceptifs oraux à base d'œstrogènes doivent être informées de la possibilité de perte d'efficacité en raison de la diarrhée et/ou des vomissements. Il doit être recommandé aux patientes de contacter immédiatement leur médecin et d'arrêter le traitement si elles envisagent une grossesse ou découvrent qu'elles sont enceintes (voir rubrique 4.6).

Excipients

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

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

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

Effets des autres médicaments sur l'acide bempédoïque

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

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

Probenécide

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

Effets de l'acide bempédoïque sur d'autres médicaments

Statines

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

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

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

L'acide bempédoïque inhibe l'OAT2 *in vitro*, ce qui pourrait être le mécanisme à l'origine des élévations mineures des concentrations sériques de créatinine et d'acide urique (voir rubrique 4.8). L'inhibition de l'OAT2 par l'acide bempédoïque peut également augmenter potentiellement les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de l'OAT2. L'acide bempédoïque peut également inhiber faiblement l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Ézétimibe

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

Fibrates

L'administration concomitante de fibrates avec l'acide bempédoïque a entraîné une augmentation du taux de triglycérides et une diminution du taux d'HDL-C chez certains patients dans les essais cliniques et les notifications post-commercialisation. Un retour à la normal de l'augmentation du taux de triglycérides et de la diminution du taux d'HDL-C a été observé en cas d'arrêt du traitement soit par acide bempédoïque, soit par fibrates.

Les taux de triglycérides et d'HDL-C doivent être mesurés après quatre semaines et périodiquement par la suite lorsque l'acide bempédoïque est utilisé en concomitance avec un fibrate (voir rubrique 4.4).

Si une augmentation du taux de triglycérides ou une diminution du taux d'HDL-C cliniquement significative est détectée, il convient d'exercer son jugement clinique pour arrêter le traitement soit par acide bempédoïque, soit par fibrates. Les taux de triglycérides et d'HDL-C doivent être surveillés jusqu'à leur retour à la valeur initiale.

Une augmentation des cas d'anémie et d'hyperuricémie a été observée chez des patients recevant de l'acide bempédoïque et des fibrates de manière concomitante (voir rubrique 4.8).

Autres interactions étudiées

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

L'acide bempédoïque et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel en très faibles quantités (dose relative moyenne chez l'enfant [*relative infant dose*, RID] d'environ 0,5 % pour l'acide bempédoïque) ; par conséquent, aux doses thérapeutiques de Nilemdo, aucun effet sur les nourrissons/nouveau-nés allaités n'est attendu (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de Nilemdo pendant l'allaitement peut être envisagée, en confrontant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

Nilemdo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %), l'anémie (2,5 %) et la goutte (1,4 %). Davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque, sur la base des taux d'incidence dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire et des taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition dans l'étude CLEAR Outcomes, sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence dans le tableau 1.

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

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Catégories de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Diminution des taux d'hémoglobine	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte	Fréquent
	Hyperuricémie ^{a,b}	Fréquent
	Perte de poids ^c	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée	Peu fréquent
	Test hépatique augmenté	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur aux extrémités	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Débit de filtration glomérulaire diminué	Fréquent
	Créatinine sanguine augmentée	Peu fréquent
	Urée sanguine augmentée	Peu fréquent

a. Voir rubrique 4.5.

b. L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'acide urique sanguin augmenté.

c. (Étude CLEAR Outcomes) – La perte de poids n'a été observée que chez les patients qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² à l'inclusion, avec une perte de poids moyenne de 2,28 kg au mois 36. La perte de poids moyenne était $\leq 0,5$ kg chez les patients ayant un IMC de 25 à < 30 kg/m² à l'inclusion. Il n'a pas été rapporté de variation moyenne du poids avec l'acide bempédoïque chez les patients ayant un IMC < 25 kg/m² à l'inclusion.

Description de certains effets indésirables

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédoïque. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, l'incidence des élévations ($\geq 3 \times$ LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des élévations des taux de transaminases hépatiques $\geq 3 \times$ LSN sont également survenues plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (1,6 %) que chez les patients sous placebo (1,0 %). Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres signes d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Augmentation des taux sériques d'acide urique

Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5). Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédoïque à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4). Dans l'étude CLEAR Outcomes, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédoïque au 3^e mois et des crises de goutte ont également été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (3,1 %) que chez les patients sous placebo (2,1 %). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Une augmentation des cas d'hyperuricémie a été observée chez des patients recevant de l'acide bempédoïque et un fibrate de manière concomitante. Parmi les patients de l'étude CLEAR Outcomes traités par acide bempédoïque, une hyperuricémie a été rapportée plus fréquemment chez ceux prenant un fibrate à l'inclusion (19,5 %) que chez ceux qui n'en prenaient pas (10,4 %) (voir rubrique 4.5). Aucune augmentation de l'incidence de la goutte n'a été observée chez les patients traités par acide bempédoïque prenant un fibrate à l'inclusion (1,1 %) par rapport à ceux qui n'en prenaient pas (3,2 %).

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

Il a été démontré que l'acide bempédoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une augmentation moyenne de 4,4 micromole/L (0,05 mg/dL) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 0,61 mmol/L (1,7 mg/dL) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, ont été observées sous acide bempédoïque à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des augmentations moyennes comparables des taux sériques de créatinine (5,8 micromole/L [0,066 mg/dL]) et d'azote uréique sanguin (0,82 mmol/L [2,3 mg/dL]) ont été observées sous acide bempédoïque dans l'étude CLEAR Outcomes.

Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat

endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemdo, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine.

Hémoglobine diminuée

Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et $<$ à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des diminutions comparables des taux d'hémoglobine ont été observées et une anémie a également été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (4,7 %) que chez les patients sous placebo (3,9 %). Une augmentation des cas d'anémie a été observée chez des patients recevant de l'acide bempédoïque et un fibrate de manière concomitante. Parmi les patients de l'étude CLEAR Outcomes traités par acide bempédoïque, l'anémie a été rapportée plus fréquemment chez ceux qui prenaient un fibrate à l'inclusion (9,6 %) que chez ceux qui n'en prenaient pas (4,5 %).

Patients âgés

Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études de phase 3 menées dans l'hyperlipidémie primaire, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Dans l'étude CLEAR Outcomes, 4 141 patients (59 %) traités par acide bempédoïque étaient âgés de 65 ans et plus et 1 066 patients (15 %) traités par acide bempédoïque étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL) qui réduit les taux de LDL-C en inhibant la synthèse du cholestérol dans le foie. L'ACL est une enzyme qui intervient en amont de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol. L'acide bempédoïque nécessite l'activation de la coenzyme A (CoA) par l'acyl-CoA synthétase 1 à très longue chaîne

(ACSVL1) en ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 est principalement exprimée dans le foie, mais pas dans les muscles squelettiques. L'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne une diminution de la synthèse du cholestérol dans le foie et réduit les taux de LDL-C dans le sang via la régulation positive de récepteurs aux lipoprotéines de basse densité. De plus, l'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne la suppression concomitante de la biosynthèse hépatique des acides gras.

Effets pharmacodynamiques

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

Les patients atteints de diabète présentant des risques élevés de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, les études cliniques sur l'acide bempédoïque ont inclus des patients diabétiques. Parmi les patients diabétiques, des taux moins élevés d'hémoglobine A1c (HbA1c) ont été observés par rapport au groupe sous placebo (0,2 % en moyenne). Chez les patients non diabétiques, aucune différence dans les taux de HbA1c n'a été observée entre le groupe traité par acide bempédoïque et le groupe sous placebo ; en outre, aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies n'a été observée.

Électrophysiologie cardiaque

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

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité et sécurité cliniques dans l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte

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

Traitement en association à des statines

L'étude CLEAR Wisdom (étude 1002-047) était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 52 semaines menée dans l'hyperlipidémie primaire chez des patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte. L'efficacité de Nilemdo a été évaluée au bout de 12 semaines. L'étude a inclus 779 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par acide bempédoïque (n=522) soit par placebo (n=257) en tant qu'adjuvant à un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée. Un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée était défini comme la dose maximale tolérée de statine (y compris des traitements de statine autres que la prise quotidienne, l'absence de statine ou des statines à doses très faibles) seule ou en combinaison avec d'autres thérapies hypolipidémiantes. Les patients traités par simvastatine à raison de 40 mg par jour ou d'une dose supérieure ont été exclus de l'étude.

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

L'étude CLEAR Harmony (étude 1002-040) était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 52 semaines menée dans l'hyperlipidémie primaire, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'acide bempédoïque chez les patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte. L'efficacité de Nilemdo a été évaluée au bout de 12 semaines. L'étude a inclus 2 230 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par l'acide bempédoïque (n=1 488) soit par un placebo (n=742) en tant qu'adjuvant à un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée. Un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée était défini comme la dose maximale tolérée de statine (y compris des traitements de statine autres que la prise quotidienne et des doses très faibles) seule ou en combinaison avec d'autres thérapies hypolipidémiantes. Les patients sous simvastatine dosée à 40 mg par jour ou plus et les patients sous inhibiteurs de la PCSK9 ont été exclus de l'étude.

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

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

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

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

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

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

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

Patients intolérants aux statines

L'étude CLEAR Tranquility (étude 1002-048) était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 12 semaines menée dans l'hyperlipidémie primaire, visant à évaluer l'efficacité de Nilemdo en comparaison avec un placebo dans la diminution du taux de LDL-C lorsqu'il est associé à l'ézétimibe chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C, des antécédents médicaux d'intolérance aux statines et ne pouvant tolérer une dose plus élevée que la dose de statine initiale la plus faible approuvée. L'étude a inclus 269 patients randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit de l'acide bempédoïque (n=181), soit un placebo (n=88) comme adjuvant d'un traitement par ézétimibe 10 mg par jour pendant 12 semaines.

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

L'étude CLEAR Serenity (étude 1002-046) était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 24 semaines menée dans l'hyperlipidémie primaire, visant à évaluer l'efficacité de Nilemdo en comparaison avec un placebo chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C, des antécédents médicaux d'intolérance aux statines ou d'incapacité à tolérer deux statines ou plus, dont une à la plus faible dose. Les patients capables de tolérer une dose inférieure à la dose initiale approuvée d'une statine ont été autorisés à conserver cette dose pendant l'étude. L'efficacité de l'acide bempédoïque a été évaluée à la semaine 12. L'étude a inclus 345 patients randomisés selon un rapport 2:1 pour être traités soit par acide bempédoïque (n=234) soit par placebo (n=111) pendant 24 semaines. Au moment de la randomisation, 8 % des patients sous acide bempédoïque contre 10 % sous placebo recevaient une thérapie à base de statines à des doses inférieures aux plus faibles doses approuvées et 36 % des patients sous acide bempédoïque contre 30 % des patients sous placebo suivaient d'autres thérapies hypolipémiantes sans statine.

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

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

Traitement en l'absence de thérapies hypolipémiantes

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques dans la prévention des événements cardiovasculaires

L'étude CLEAR Outcomes (étude 1002-043) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, fondée sur la survenue d'événements, menée chez 13 970 patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire (MCV) athéroscléreuse avérée (70 %) ou ayant un risque élevé de MCV athéroscléreuse (30 %). Les patients présentant une MCV avérée avaient des antécédents documentés de maladie coronarienne, d'artériopathie périphérique symptomatique et/ou d'athérosclérose cérébrovasculaire. Les patients ne présentant pas de MCV avérée étaient considérés comme ayant un risque élevé de MCV si au moins l'un des critères suivants était rempli : (1) diabète (de type 1 ou de type 2) chez les femmes âgées de plus de 65 ans ou chez les hommes âgés de plus de 60 ans, ou (2) score de risque de Reynolds > 30 % ou score de risque SCORE > 7,5 % sur 10 ans, ou (3) score calcique > 400 unités Agatston à tout moment dans le passé. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Nilemdo 180 mg par jour (n=6 992) ou le placebo (n=6 978), seuls ou en adjuvant d'autres traitement hypolipidémiant qui pouvaient comprendre des statines à très faibles doses. Au total, plus de 95 % des patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'au décès et moins de 1 % des patients ont été perdus de vue. La durée médiane de suivi était de 3,4 ans.

L'âge moyen à l'inclusion était de 65,5 ans, 48 % des patients étaient des femmes et 91 % étaient caucasiens. Les caractéristiques initiales supplémentaires sélectionnées incluaient : hypertension (85 %), diabète (46 %), pré-diabète (42 %), tabagisme (22 %), DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m² (21 %) et indice de masse corporelle moyen de 29,9 kg/m². Le taux moyen de LDL-C à l'inclusion était de 3,6 mmol/L (139 mg/dL). Lors de l'inclusion, 41 % des patients recevaient au moins un traitement hypolipidémiant, dont l'ézétimibe (12 %) et des statines à très faibles doses (23 %).

Par rapport au placebo, Nilemdo a réduit significativement de 13 % le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs du critère principal composite (MACE-4), comprenant décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et revascularisation coronaire (hazard ratio : 0,87 ; IC à 95 % : 0,79 ; 0,96 ; p = 0,0037), et le risque d'événements du principal critère secondaire composite MACE-3 (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal) a été réduit significativement de 15 % avec Nilemdo par rapport au placebo (hazard ratio : 0,85 ; IC à 95 % : 0,76 ; 0,96 ; p = 0,0058). Les résultats pour le critère principal composite étaient généralement concordants dans les sous-groupes prédéfinis (incluant l'âge à l'inclusion, le groupe ethnique, l'ethnicité, le sexe, la catégorie de taux de LDL-C, un traitement par une statine, un traitement par l'ézétimibe et la présence d'un diabète). L'effet du traitement par Nilemdo sur les composantes individuelles du critère d'évaluation principal comprenait une réduction de 27 % du risque d'infarctus du myocarde non fatal et de 19 % du risque de besoin d'une revascularisation coronaire en comparaison avec le placebo. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative par rapport au placebo dans la réduction des accidents vasculaires cérébraux non fatals et du risque de décès de cause cardiovasculaire. Les résultats du critère principal et du principal critère secondaire sont présentés dans le tableau 4. Les estimations de Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des événements du critère principal MACE-4 et du critère secondaire MACE-3 sont présentées dans les figures 1 et 2 ci-dessous. Les courbes de l'incidence cumulée des événements du critère principal MACE-4 se séparent à partir du mois 6.

De plus, la différence entre Nilemdo et le placebo dans la variation relative moyenne du taux de LDL-C au mois 6 par rapport à l'inclusion était de -20 % (IC à 95 % : -21 % ; -19 %).

Tableau 4 : Effet du traitement par Nilemdo sur les événements cardiovasculaires majeurs

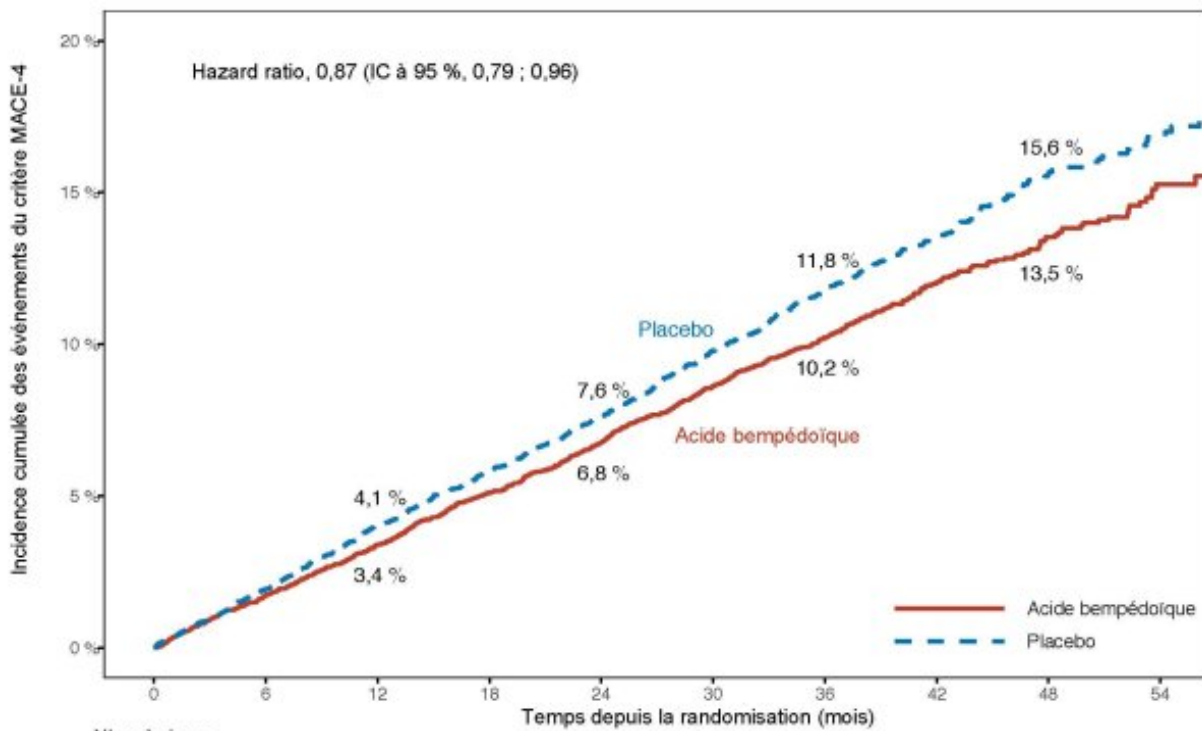
Critère d'évaluation	Nilemdo N=6 992	Placebo N=6 978	Nilemdo versus placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (IC à 95 %) Valeur p ^b
Critère principal composite			
Décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronaire (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79 ; 0,96) 0,0037
Composantes du critère principal			
Infarctus du myocarde non fatal	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62 ; 0,87)
Revascularisation coronaire	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 ; 0,92)
Accident vasculaire cérébral non fatal	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64 ; 1,05)
Décès de cause cardiovasculaire	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88 ; 1,24)
Principaux critères secondaires			
Décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76 ; 0,96) 0,0058
Infarctus du myocarde fatal et non fatal	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66 ; 0,91) 0,0016
Revascularisation coronaire	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 ; 0,92) 0,0013
Accident vasculaire cérébral fatal et non fatal	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67 ; 1,07) NS

IC = intervalle de confiance ; MACE = événement indésirable cardiovasculaire majeur ; NS = non significative.

- Le hazard ratio et l'IC à 95 % correspondant ont été déterminés à l'aide d'un modèle pour risques proportionnels de Cox incluant le traitement comme variable explicative.
- La valeur p a été déterminée à l'aide d'un test du log-rank.

Remarque : ce tableau présente également le temps jusqu'à la première occurrence de chacune des composantes des critères MACE ; les patients peuvent être inclus dans plus d'une catégorie.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du temps jusqu'à la première occurrence d'un événement du critère MACE-4

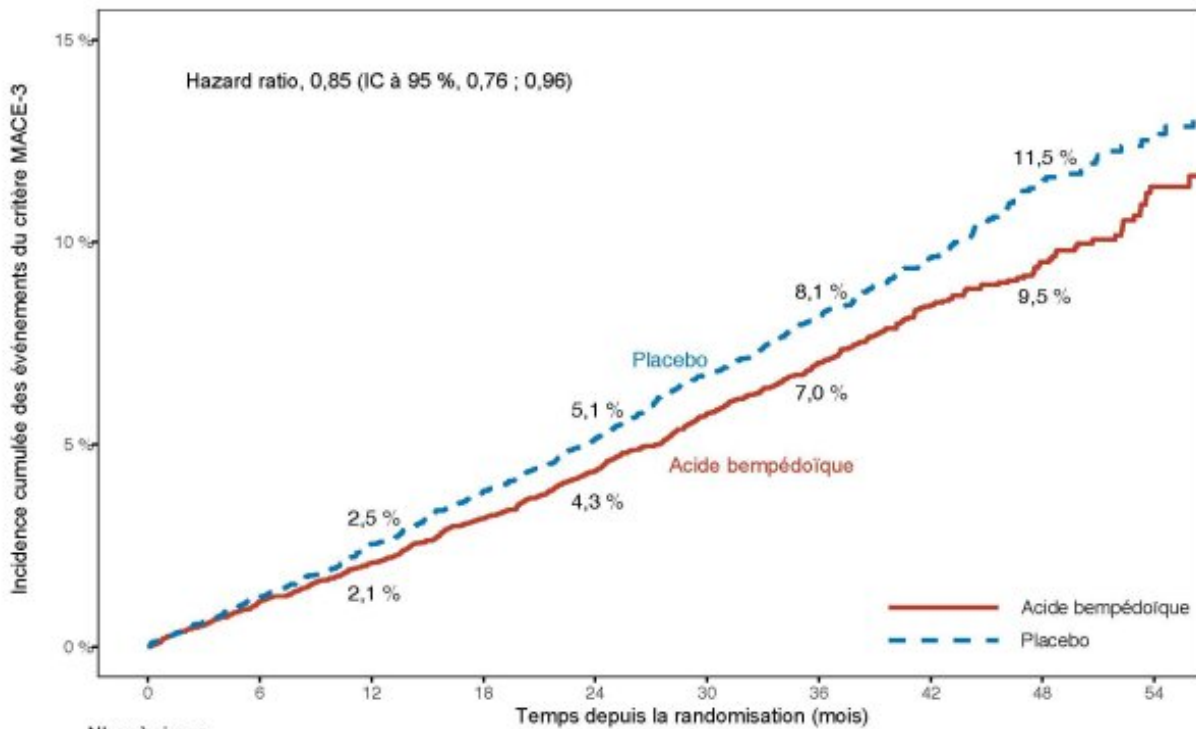


Nbre à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Acide bempédoïque	6 992	6 816	6 652	6 472	6 291	6 105	5 239	2 594	1 236	553
Placebo	6 978	6 779	6 573	6 401	6 205	5 993	5 087	2 513	1 204	513

MACE = événement indésirable cardiovasculaire majeur.
 Remarque : le critère composite MACE-4 est défini comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et revascularisation coronaire.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du temps jusqu'à la première occurrence d'un événement du critère MACE-3



Nbre à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Acide bempédoïque	6 992	6 859	6 743	6 604	6 456	6 297	5 435	2 717	1 311	588
Placebo	6 978	6 828	6 677	6 536	6 368	6 191	5 304	2 638	1 276	554

MACE = événement indésirable cardiovasculaire majeur.
 Remarque : le critère composite MACE-3 est défini comme décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Une étude de la lactation menée chez 8 femmes allaitantes en bonne santé a évalué la concentration de l'acide bempédoïque dans le lait maternel mature. Un comprimé de Nilemdo 180 mg était donné par voie orale une fois par jour pendant 6 jours consécutifs. La moyenne géométrique estimée de la C_{max} de l'acide bempédoïque dans le lait maternel était de 118 ng/mL (intervalle : 79,6 à 251 ng/mL) et son t_{max} médian d'environ 3 heures.

L'acide bempédoïque a été détecté dans le lait maternel de femmes allaitantes ayant reçu 6 doses quotidiennes consécutives de 180 mg d'acide bempédoïque. Chez les nourrissons, la dose quotidienne moyenne d'acide bempédoïque ingérée via le lait maternel était d'environ 0,03 mg/jour (IC à 95 % : 0,02 ; 0,05) avec un dosage oral quotidien moyen de 0,012 mg/kg/jour, calculé sur la base d'une consommation standard de lait de 150 mL/kg/jour. La RID moyenne (écart-type) était d'environ 0,5 (0,2) % de la dose maternelle ajustée pour le poids. Les concentrations de l'ESP15228, le métabolite actif, dans le lait maternel étaient inférieures à la limite de quantification (20 ng/mL) chez 7 des 8 participantes. Aucune information n'est disponible concernant les effets de Nilemdo sur le nourrisson allaité ni sur la production de lait. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que la nécessité clinique de la prise de Nilemdo par la mère et les éventuels effets indésirables de Nilemdo sur le nourrisson allaité ou de la maladie sous-jacente pour la mère.

Biotransformation

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

La principale voie d'élimination de l'acide bempédoïque se fait par le métabolisme en acyl-glucuronide. L'acide bempédoïque est également transformé de façon réversible en un métabolite actif (ESP15228) via l'activité d'une aldo-céto réductase observée *in vitro* dans le foie humain. Le rapport moyen des ASC plasmatiques métabolite/molécule mère pour l'ESP15228 après administration répétée était de 18 % et est resté constant au fil du temps. Les deux composés sont transformés *in vitro* en conjugués glucuronides inactifs par l'UDP-glucuronosyltransférase 2B7 (UGT2B7). L'acide bempédoïque, l'ESP15228 et leurs formes conjuguées respectives ont été détectés dans le plasma, l'acide bempédoïque représentant la majorité (46 %) de l'ASC_{0-48 h} et sa forme glucuronide étant la deuxième plus abondante (30 %). L'ESP15228 et sa forme glucuronide représentaient respectivement 10 % et 11 % de l'ASC_{0-48 h} plasmatique.

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

Élimination

La clairance à l'état d'équilibre (CL/F) de l'acide bempédoïque, déterminée à partir d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, était de 12,1 mL/min après une dose quotidienne unique ; la clairance rénale de l'acide bempédoïque inchangé représentait moins de 2 % de la clairance totale. La demi-vie moyenne (ET) de l'acide bempédoïque chez l'homme était de 19 (10) heures à l'état d'équilibre.

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque a été évaluée dans des études à dose unique et des analyses pharmacocinétiques de population portant sur des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale. Par rapport à des patients dont la fonction rénale était normale, l'ASC de l'acide bempédoïque était 1,4 fois à 2,2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'ASC de l'acide bempédoïque était respectivement 1,47 fois plus élevée (IC à 90 % : 1,01 ; 2,15) et 1,75 fois plus élevée (IC à 90 % : 1,15 ; 2,68) chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ayant reçu l'acide bempédoïque (dose unique, 180 mg) 1 heure avant l'hémodialyse (HD) et chez les patients atteints d'IRT ayant reçu l'acide bempédoïque 23 heures après l'HD, par comparaison à des volontaires sains dont la fonction rénale était normale.

L'excrétion rénale est une voie mineure d'élimination totale de l'acide bempédoïque sous forme inchangée (voir rubrique 5.2, Élimination) et dans les études à dose unique, la moyenne géométrique des expositions (ASC) était de 392 à 480 microgrammes-h/mL chez les patients présentant une altération de la fonction rénale allant d'une insuffisance rénale modérée à une insuffisance rénale terminale avec HD.

Insuffisance hépatique

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

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

Autres populations particulières

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

5.3 Données de sécurité préclinique

La batterie standard d'études de génotoxicité n'a pas permis d'identifier un potentiel mutagène ou clastogène de l'acide bempédoïque. Dans le cadre d'études complètes de cancérogenèse menées tout au long de la vie sur des rongeurs, l'acide bempédoïque a augmenté l'incidence de tumeurs hépatocellulaires et folliculaires de la glande thyroïde chez le rat mâle et l'incidence de tumeurs hépatocellulaires chez la souris mâle. Ces tumeurs étant fréquemment observées dans des études biologiques conduites tout au long de la vie sur des rongeurs, et le mécanisme à l'origine de la tumorigenèse étant secondaire à une activation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptor*) alpha spécifique aux rongeurs, ces tumeurs ne sont pas considérées comme traduisant un risque chez l'homme.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E 460)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Stéarate de magnésium (E 470b)
Silice colloïdale anhydre (E 551)

Pelliculage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E 1203)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol/PEG (E 1521)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium.
Présentations par 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.
Plaquettes prédécoupées unitaires en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium.
Présentations par 10 × 1, 50 × 1 ou 100 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

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

EU/1/20/1425/001 - 011

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

Date de première autorisation : 01 avril 2020
Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2026

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