ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilemdo 180 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 180 mg di acido bempedoico.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa rivestita con film da 180 mg contiene 28,5 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, da bianca a biancastra, ovale, di circa 13,97 × 6,60 × 4,80 mm, con "180" inciso su un lato ed "ESP" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Nilemdo è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) con la dose massima tollerata di una statina (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4) oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

Malattia cardiovascolare

Nilemdo è indicato negli adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina con o senza ezetimibe oppure
- in monoterapia o in associazione a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

Per i risultati degli studi in riferimento agli effetti sul C-LDL, agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Nilemdo è pari a una compressa rivestita con film da 180 mg assunta una volta al giorno.

Terapia concomitante con simvastatina
Qualora Nilemdo sia co-somministrato con simvastatina, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno (o 40 mg al giorno per i pazienti affetti da ipercolesterolemia severa e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari, che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici alle dosi più basse e quando si prevede che i benefici siano superiori ai rischi potenziali) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati disponibili sono limitati nei pazienti con compromissione renale severa [definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m^2] e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse quando viene somministrato Nilemdo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). Per i pazienti con compromissione epatica severa si devono considerare prove di funzionalità epatica periodiche (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nilemdo nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ogni compressa rivestita con film deve essere assunta per via orale con o senza cibo e deve essere deglutita intera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Uso concomitante con simvastatina > 40 mg al giorno (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale rischio di miopatia con uso concomitante di statine

L'acido bempedoico aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che ricevono Nilemdo come terapia aggiuntiva a una statina devono essere monitorati al fine di rilevare eventuali reazioni avverse associate all'uso di alte dosi di statine. Occasionalmente le statine causano miopatia. In rari casi, la miopatia può assumere la forma di rabdomiolisi associata o

meno a insufficienza renale acuta secondaria alla mioglobinuria, che può portare alla morte. Tutti i pazienti che ricevono Nilemdo oltre a una statina devono essere informati del potenziale aumento del rischio di miopatia e della necessità di segnalare prontamente qualsiasi inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità o debolezza. Se tali sintomi si verificano mentre il paziente sta ricevendo un trattamento con Nilemdo e una statina, deve essere presa in considerazione una dose massima inferiore della stessa statina o una statina alternativa, oppure deve essere considerata la sospensione di Nilemdo e l'inizio di una terapia alternativa per ridurre i lipidi, il tutto sotto stretto monitoraggio dei livelli dei lipidi e delle reazioni avverse. Se la miopatia è confermata da un livello di creatinofosfochinasi (CPK) > 10 × limite superiore della norma (ULN), è necessario interrompere immediatamente Nilemdo e qualsiasi statina che il paziente stia assumendo in concomitanza.

Raramente è stata segnalata miosite con un livello di CPK > 10 × ULN con acido bempedoico e una terapia di base con simvastatina 40 mg. Con Nilemdo non devono essere usate dosi di simvastatina > 40 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Uso concomitante di fibrati

In alcuni pazienti negli studi clinici e nelle segnalazioni post-commercializzazione, la somministrazione concomitante di fibrati con acido bempedoico ha determinato un aumento dei trigliceridi e una riduzione del colesterolo lipoproteico ad alta densità (C-HDL). Il colesterolo lipoproteico ad alta densità e i trigliceridi devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Aumento dell'acido urico sierico

L'acido bempedoico può aumentare il livello di acido urico sierico a causa dell'inibizione dell'OAT2 tubulare renale e può causare o aggravare l'iperuricemia e accelerare la gotta in pazienti con un'anamnesi di gotta o predisposti alla stessa (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Nilemdo deve essere interrotto in caso di comparsa di iperuricemia accompagnata da sintomi di gotta.

Enzimi epatici elevati

Negli studi clinici sono stati riportati innalzamenti di > 3 × ULN degli enzimi epatici alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) con la somministrazione di acido bempedoico. Questi innalzamenti sono stati asintomatici e non associati a innalzamenti ≥ 2 × ULN della bilirubina o a colestasi e sono tornati al basale con il proseguimento del trattamento o in seguito alla sospensione della terapia. All'inizio della terapia è necessario eseguire test di funzionalità epatica. Nel caso persista un aumento delle transaminasi > 3 × ULN, il trattamento con Nilemdo deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

L'esperienza con l'acido bempedoico è limitata nei pazienti affetti da compromissione renale severa (definita come eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse quando viene somministrato Nilemdo.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.2). Prove di funzionalità epatica periodiche devono essere considerate per i pazienti con compromissione epatica severa.

Misure contraccettive in donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono ricevere una consulenza appropriata sui metodi contraccettivi efficaci e devono adottare misure contraccettive efficaci.

Le pazienti che assumono contraccettivi orali a base di estrogeni devono essere avvertite della possibile perdita di efficacia dovuta a diarrea e/o vomito. Le pazienti devono essere avvertite di rivolgersi immediatamente al medico e di interrompere il trattamento se pianificano o iniziano una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Nilemdo contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film da 180 mg (dose giornaliera), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sull'acido bempedoico

Interazioni farmacologiche mediate dai trasportatori
Gli studi *in vitro* d'interazione farmacologica indicano che l'acido bempedoico, così come il suo metabolita attivo e la sua forma glucuronata, non sono substrati dei trasportatori di farmaci comunemente caratterizzati, ad eccezione dell'acido bempedoico glucuronide, che è un substrato per OAT3.

Probenecid
Probenecid, un inibitore della glucuronoconiugazione, è stato studiato per valutare il potenziale effetto di questi inibitori sulla farmacocinetica dell'acido bempedoico. La somministrazione di acido bempedoico 180 mg con probenecid allo stato stazionario ha portato a un aumento di 1,7 volte dell'area sotto la curva (AUC) dell'acido bempedoico e a un aumento di 1,9 volte dell'AUC del metabolita attivo dell'acido bempedoico (ESP15228). Questi innalzamenti non sono clinicamente significativi e non hanno alcun impatto sulle raccomandazioni di dosaggio.

Effetti dell'acido bempedoico su altri medicinali

Statine
Le interazioni farmacocinetiche tra acido bempedoico 180 mg e simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg sono state valutate in studi clinici. La somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. Innalzamenti da 1,4 a 1,5 volte dell'AUC di atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina (somministrate in dosi singole) e/o dei loro metaboliti principali sono stati osservati se sono somministrate in concomitanza con acido bempedoico 180 mg. Sono stati osservati innalzamenti superiori quando queste statine sono state somministrate in concomitanza con una dose di acido bempedoico superiore a quella terapeutica da 240 mg (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacologiche mediate dai trasportatori
L'acido bempedoico e il suo glucuronide inibiscono debolmente OATP1B1 e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione concomitante di acido bempedoico con medicinali che sono substrati per OATP1B1 o OATP1B3 [ovvero bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir e statine come atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.4)] può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

L'acido bempedoico inibisce OAT2 *in vitro*, il che potrebbe essere il meccanismo responsabile degli innalzamenti minori di creatinina sierica e acido urico (vedere paragrafo 4.8). L'inibizione di OAT2 da parte dell'acido bempedoico può anche potenzialmente aumentare le concentrazioni plasmatiche dei

medicinali che sono substrati per OAT2. L'acido bempedoico, inoltre, può inibire debolmente OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Ezetimibe
L'AUC e la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) di ezetimibe totale (ezetimibe e la sua forma glucuronata) e di ezetimibe-glucuronide sono aumentate, rispettivamente, di circa 1,6 e 1,8 volte quando è stata assunta una singola dose di ezetimibe con acido bempedoico allo stato stazionario. Questo aumento è dovuto probabilmente all'inibizione di OATP1B1 da parte dell'acido bempedoico, che si traduce in una diminuzione della captazione epatica e, di conseguenza, in una diminuzione dell'eliminazione di ezetimibe-glucuronide. Gli aumenti dell'AUC e della C_{max} per ezetimibe sono stati inferiori al 20%. Questi innalzamenti non sono clinicamente significativi e non hanno alcun impatto sul dosaggio raccomandato.

Fibrati
In alcuni pazienti negli studi clinici e nelle segnalazioni post-commercializzazione, la somministrazione concomitante di fibrati con acido bempedoico ha determinato un aumento dei trigliceridi e una riduzione del C-HDL. Reversibilità sia dei livelli aumentati dei trigliceridi sia dei livelli ridotti di C-HDL è stata osservata con l'interruzione della terapia con acido bempedoico o fibrati.

I livelli di trigliceridi e di C-HDL devono essere monitorati a quattro settimane e poi periodicamente quando l'acido bempedoico è usato in concomitanza con un fibrato (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui si rilevi un aumento dei livelli di trigliceridi o una riduzione dei livelli di C-HDL clinicamente rilevante, la terapia con acido bempedoico o fibrati deve essere interrotta, sulla base del giudizio clinico. I livelli di trigliceridi e di C-HDL devono essere monitorati fino a quando i livelli non ritornano al basale.

Aumenti dell'incidenza di anemia e iperuricemia sono stati osservati nei pazienti con l'uso concomitante di acido bempedoico e fibrati (vedere paragrafo 4.8).

Altre interazioni studiate
L'acido bempedoico non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica della metformina o sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali noretindrone/etinilestradiolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nilemdo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati relativi all'uso di acido bempedoico in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali con l'acido bempedoico hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Poiché l'acido bempedoico riduce la sintesi del colesterolo ed eventualmente la sintesi di altri derivati del colesterolo necessari per il normale sviluppo fetale, Nilemdo può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Nilemdo deve essere sospeso prima del concepimento o non appena viene pianificata o riconosciuta la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

L'acido bempedoico e il suo metabolita attivo sono escreti nel latte materno in quantità molto limitate [dose relativa del lattante (*relative infant dose*, RID) media pari a circa lo 0,5% per l'acido bempedoico], pertanto, alle dosi terapeutiche di Nilemdo, si ritiene che non vi siano effetti su neonati/lattanti (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di Nilemdo durante l'allattamento può essere considerato, valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino rispetto al beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti di Nilemdo sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di studi sugli animali, non si prevede alcun effetto sulla riproduzione o sulla fertilità con Nilemdo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nilemdo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con l'acido bempedoico durante gli studi registrativi sono state iperuricemia (3,8%), dolore a un arto (3,1%), anemia (2,5%) e gotta (1,4%). Un numero maggiore di pazienti trattati con acido bempedoico rispetto a quelli trattati con placebo ha sospeso il trattamento a causa di spasmi muscolari (0,7% vs 0,3%), diarrea (0,5% vs < 0,1%), dolore a un arto (0,4% vs 0) e nausea (0,3% vs 0,2%), sebbene le differenze tra l'acido bempedoico e il placebo non siano risultate significative.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono riportate, secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza, le reazioni avverse segnalate con acido bempedoico, sulla base dei tassi di incidenza derivanti dagli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria e dei dati di incidenza aggiustati per l'esposizione derivanti dallo studio *CLEAR Outcomes*.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse	Categorie di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia[a]	Comune
	Emoglobina diminuita	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Gotta	Comune
	Iperuricemia[a,b]	Comune
	Peso diminuito[c]	Non comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
	Test della funzionalità epatica aumentato	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore a un arto	Comune
Patologie renali e urinarie	Velocità di filtrazione glomerulare ridotta	Comune
	Creatinina ematica aumentata	Non comune
	Urea ematica aumentata	Non comune

a. Vedere paragrafo 4.5.
b. Iperuricemia comprende iperuricemia e acido urico ematico aumentato
c. (Studio *CLEAR Outcomes*) Calo ponderale è stato osservato solo nei pazienti con indice di massa corporea (*Body Mass Index,* BMI) al basale ≥ 30 kg/m^2, con una riduzione media del peso corporeo di -2,28 kg al mese 36. La riduzione media del peso corporeo è stata ≤ 0,5 kg nei pazienti con BMI al basale compreso tra 25 e < 30 kg/m^2. L'acido bempedoico non è stato associato a una variazione media del peso corporeo nei pazienti con BMI al basale < 25 kg/m^2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Innalzamenti degli enzimi epatici
Sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche (AST e/o ALT) con l'acido bempedoico. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, l'incidenza degli innalzamenti (≥ 3× ULN) nei livelli delle transaminasi epatiche è stata dello 0,7% per i pazienti trattati con acido bempedoico e dello 0,3% per il placebo. Nello studio *CLEAR Outcomes*, anche l'incidenza di innalzamenti nei livelli delle transaminasi epatiche ≥ 3 × ULN è stata maggiore nei pazienti trattati con acido bempedoico (1,6%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,0%). Questi innalzamenti delle transaminasi non sono stati associati ad altre prove di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Aumento dell'acido urico sierico
Negli studi clinici con acido bempedoico sono stati osservati aumenti dell'acido urico sierico probabilmente correlati all'inibizione di OAT2 tubulare renale (vedere paragrafo 4.5). Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, è stato osservato con l'acido bempedoico un aumento medio di 47,6 micromoli/L (0,8 mg/dL) di acido urico rispetto al basale alla settimana 12. Gli innalzamenti di acido urico sierico si sono verificati di solito entro le prime 4 settimane di trattamento e i valori sono tornati al basale a seguito della sospensione del trattamento. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, la gotta è stata segnalata nell'1,4% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). Nello studio *CLEAR Outcomes*, un aumento medio di 47,6 micromoli/L (0,8 mg/dL) dell'acido urico rispetto al basale è stato osservato nei pazienti trattati con acido bempedoico al mese 3 e anche la gotta è stata segnalata più frequentemente nei pazienti trattati con acido bempedoico (3,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (2,1%). In entrambi i gruppi di trattamento, i pazienti che hanno segnalato la gotta avevano più probabilità di presentare un'anamnesi di gotta e/o avevano livelli al basale di acido urico superiori all'ULN. Un aumento dell'incidenza di iperuricemia è stato osservato nei pazienti trattati in concomitanza con

acido bempedoico e un fibrato. Nello studio CLEAR Outcomes, l'iperuricemia è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con acido bempedoico che assumevano un fibrato al basale (19,5%), rispetto ai pazienti che non assumevano un fibrato (10,4%), vedere paragrafo 4.5. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di gotta nei pazienti trattati con acido bempedoico che assumevano un fibrato al basale (1,1%), rispetto ai pazienti che non assumevano un fibrato (3,2%).

Effetti sulla creatinina sierica e sull'azoto ureico ematico (BUN)
L'acido bempedoico ha dimostrato di aumentare la creatinina sierica e il BUN. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, è stato osservato con l'acido bempedoico un aumento medio di 4,4 micromoli/L (0,05 mg/dL) della creatinina sierica e un aumento medio di 0,61 mmol/L (1,7 mg/dL) del BUN rispetto al basale alla settimana 12. Gli innalzamenti di creatinina sierica e di BUN si sono verificati di solito entro le prime 4 settimane di trattamento, i valori sono rimasti stabili e sono tornati al basale a seguito della sospensione del trattamento. Aumenti medi simili della creatinina sierica (5,8 micromoli/L [0,066 mg/dL]) e del BUN (0,82 mmol/L [2,3 mg/dL]) sono stati osservati con l'acido bempedoico nello studio *CLEAR Outcomes*.

Gli innalzamenti di creatinina sierica osservati possono essere associati all'inibizione da parte dell'acido bempedoico della secrezione tubulare renale dipendente da OAT2 della creatinina (vedere paragrafo 4.5), che rappresenta un'interazione farmaco-endogena del substrato e non sembra indicare un peggioramento della funzione renale. Occorre prendere in considerazione questo effetto quando si interpretano le alterazioni nella clearance della creatinina stimata nei pazienti in terapia con Nilemdo, in particolare nel caso di pazienti con patologie o che assumono medicinali che ne richiedono il monitoraggio.

Emoglobina diminuita
Diminuzioni dell'emoglobina sono state osservate negli studi clinici con acido bempedoico. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, è stata osservata una diminuzione dell'emoglobina dal basale di ≥ 20 g/L e < limite inferiore della norma (LLN) nel 4,6% dei pazienti del gruppo trattato con acido bempedoico rispetto all'1,9% dei pazienti che assumevano placebo. Sono state segnalate diminuzioni dell'emoglobina superiori a 50 g/L e < LLN a tassi analoghi nei gruppi trattati con acido bempedoico e in quelli che assumevano placebo (rispettivamente 0,2% vs 0,2%). Le diminuzioni dell'emoglobina si sono verificate di solito entro le prime 4 settimane di trattamento e i valori sono tornati al basale a seguito della sospensione del trattamento. Tra i pazienti che presentavano valori di emoglobina normali al basale, l'1,4% nel gruppo trattato con acido bempedoico e lo 0,4% nel gruppo trattato con placebo hanno presentato valori di emoglobina inferiori a LLN durante il trattamento. Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, l'anemia è stata segnalata nel 2,5% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio *CLEAR Outcomes*, sono state osservate diminuzioni simili dell'emoglobina, e anche l'anemia è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con acido bempedoico (4,7%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,9%). Un aumento dell'incidenza di anemia è stato osservato nei pazienti trattati in concomitanza con acido bempedoico e un fibrato. Nello studio CLEAR Outcomes, l'anemia è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con acido bempedoico che assumevano un fibrato al basale (9,6%), rispetto ai pazienti che non assumevano un fibrato (4,5%).

Popolazione anziana

Negli studi di fase 3 sull'iperlipidemia primaria, dei 3 621 pazienti trattati con acido bempedoico, 2 098 (58%) avevano un'età > 65 anni. Nello studio *CLEAR Outcomes*, 4 141 pazienti (59%) trattati con acido bempedoico avevano un'età ≥ 65 anni e 1 066 pazienti (15%) trattati con acido bempedoico avevano un'età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza tra questi pazienti e la popolazione più giovane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi fino a 240 mg/giorno (1,3 volte la dose raccomandata approvata) negli studi clinici senza alcuna evidenza di tossicità dose-limitante.

Negli studi sugli animali non sono stati osservati eventi avversi con esposizioni fino a 14 volte superiori a quelle dei pazienti trattati con acido bempedoico 180 mg una volta al giorno.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Nilemdo. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e, se necessario, devono essere istituite misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX15

Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosintrifosfato citrato liasi (ACL) che riduce il C-LDL mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato. L'ACL è un enzima a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi nel percorso di biosintesi del colesterolo. L'acido bempedoico necessita dell'attivazione del coenzima A (CoA) da parte dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) in ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 si esprime principalmente nel fegato e non nel muscolo scheletrico. L'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato e riduce il C-LDL nel sangue attraverso una sovraregolazione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità. Inoltre, l'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una concomitante soppressione della biosintesi degli acidi grassi epatici.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di acido bempedoico, in monoterapia e in combinazione con altri medicinali ipolipemizzanti, diminuisce il C-LDL, il colesterolo lipoproteico non ad alta densità (C-non-HDL), l'apolipoproteina B (apo B), il colesterolo totale (CT) e la proteina C-reattiva (PCR) nei pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista.

Considerato che i pazienti affetti da diabete sono esposti a un rischio maggiore di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, gli studi clinici sull'acido bempedoico hanno incluso pazienti con diabete mellito. Nel sottoinsieme dei pazienti affetti da diabete, sono stati osservati livelli inferiori di emoglobina A1c (HbA1c) rispetto al placebo (in media lo 0,2%). Nei pazienti senza diabete, non è stata osservata alcuna differenza di HbA1c tra l'acido bempedoico e il placebo e non vi sono state differenze nei tassi di ipoglicemia.

Elettrofisiologia del cuore
Alla dose di 240 mg (1,3 volte la dose raccomandata approvata), l'acido bempedoico non prolunga l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia e sicurezza clinica nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista
L'efficacia di Nilemdo è stata studiata in quattro studi di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, sull'iperlipidemia primaria, che hanno coinvolto 3 623 pazienti adulti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista, di cui 2 425 pazienti randomizzati all'acido bempedoico. Tutti i pazienti hanno ricevuto 180 mg di acido bempedoico o placebo per via orale una volta al giorno. In due studi clinici i pazienti stavano assumendo terapie ipolipemizzanti di base costituite da una dose massima tollerata di statina, con o senza altre terapie ipolipemizzanti. Sono stati effettuati due studi clinici in pazienti con intolleranza alle statine documentata. L'endpoint di efficacia primario in tutti gli studi di fase 3 era la riduzione percentuale media rispetto al basale di C-LDL alla settimana 12 a confronto con il placebo.

Terapia combinata con statine
CLEAR Wisdom (studio 1002-047) era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'iperlipidemia primaria della durata di 52 settimane su pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista. L'efficacia di Nilemdo è stata valutata alla settimana 12. Lo studio clinico ha incluso 779 pazienti randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere acido bempedoico (n = 522) o placebo (n = 257) come trattamento aggiuntivo a una terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata. La terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata è stata definita come la dose massima tollerata di statine (compresi regimi diversi dal dosaggio giornaliero di statine, da nessuna dose a dosi molto basse) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti. I pazienti che assumevano simvastatina in dosi pari o superiori a 40 mg/giorno sono stati esclusi dallo studio.

Nel complesso, l'età media al basale era di 64 anni (intervallo: da 28 a 91 anni), il 51% aveva un'età ≥ 65 anni, il 36% era di sesso femminile, il 94% era bianco, il 5% era nero e l'1% era asiatico. Il C-LDL medio al basale era di 3,1 mmol/L (120,4 mg/dL). Al momento della randomizzazione, il 91% dei pazienti stava assumendo statine e il 53% stava assumendo statine ad alta intensità. L'acido bempedoico ha ridotto significativamente il C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo (p < 0,001). L'acido bempedoico ha anche ridotto significativamente C-non-HDL, apo B e CT.

CLEAR Harmony (studio 1002-040) era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'iperlipidemia primaria della durata di 52 settimane, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'acido bempedoico in pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista. L'efficacia di Nilemdo è stata valutata alla settimana 12. Lo studio clinico ha incluso 2 230 pazienti randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere acido bempedoico (n = 1 488) o placebo (n = 742) come trattamento aggiuntivo a una terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata. La terapia ipolipemizzante alla dose massima tollerata è stata definita come la dose massima tollerata di statine (compresi regimi diversi dal dosaggio giornaliero di statine e dosi molto basse) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti. I pazienti che assumevano simvastatina in dosi pari o superiori a 40 mg al giorno e quelli che assumevano inibitori del PCSK9 sono stati esclusi dallo studio.

Nel complesso, l'età media al basale era di 66 anni (intervallo: da 24 a 88 anni), il 61% aveva un'età ≥ 65 anni, il 27% era di sesso femminile, il 96% era bianco, il 3% era nero e l'1% era asiatico. Il C-LDL medio al basale era di 2,7 mmol/L (103,2 mg/dL). Al momento della randomizzazione, tutti i pazienti stavano assumendo statine e il 50% stava assumendo statine ad alta intensità. L'acido bempedoico ha ridotto significativamente il C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo (p < 0,001). Una percentuale significativamente più elevata di pazienti ha raggiunto un C-LDL < 1,81 mmol/L (< 70 mg/dL) nel gruppo trattato con acido bempedoico rispetto al placebo alla settimana 12 (32% vs 9%, p < 0,001); l'acido bempedoico ha anche ridotto significativamente C-non-HDL, apo B e CT (vedere tabella 2).

Tabella 2. Effetti terapeutici di Nilemdo rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla settimana 12

	CLEAR Wisdom **(studio 1002-047) (n = 779)**		***CLEAR Harmony*** **(studio 1002-040) (n = 2 230)**	
	Nilemdo n = 522	**Placebo n = 257**	**Nilemdo n = 1 488**	**Placebo n = 742**
C-LDL[a], n	498	253	1 488	742
Media LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
C-non-HDL[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 = apolipoproteina B; C-HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità; C-LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità; LS = minimi quadrati; CT = colesterolo totale.
Statina di base (1002-047): atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina e lovastatina.
Statina di base (1002-040): atorvastatina, simvastatina, pravastatina.

a. La variazione percentuale rispetto al basale è stata analizzata utilizzando l'analisi di covarianza (ANCOVA), con gli strati di trattamento e di randomizzazione come fattori e il parametro lipidico al basale come covariata.

Pazienti intolleranti alle statine

CLEAR Tranquility (studio 1002-048) era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, sull'iperlipidemia primaria, che ha valutato l'efficacia di Nilemdo rispetto al placebo nella riduzione del C-LDL quando aggiunto a ezetimibe in pazienti con C-LDL elevato che presentavano una storia di intolleranza alle statine e non erano in grado di tollerare più della minima dose iniziale approvata di una statina. La sperimentazione ha incluso 269 pazienti randomizzati 2:1 a ricevere acido bempedoico (n = 181) o placebo (n = 88) come trattamento aggiuntivo a ezetimibe 10 mg al giorno per 12 settimane.

Nel complesso, l'età media al basale era di 64 anni (intervallo: da 30 a 86 anni), il 55% aveva un'età ≥ 65 anni, il 61% era di sesso femminile, l'89% era bianco, l'8% era nero, l'1% era asiatico e l'1% era altro. Il C-LDL medio al basale era di 3,3 mmol/L (127,6 mg/dL). Al momento della randomizzazione, al 33% dei pazienti trattati con acido bempedoico contro il 28% che assumevano placebo veniva somministrata una terapia con statine a dosi inferiori o uguali alle minime dosi approvate. L'acido bempedoico ha ridotto significativamente il C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$). L'acido bempedoico ha ridotto in modo significativo anche C-non-HDL, apo B e CT (vedere tabella 3).

CLEAR Serenity (studio 1002-046) era uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane sull'iperlipidemia primaria, che ha valutato l'efficacia di Nilemdo rispetto al placebo in pazienti con C-LDL elevato che erano intolleranti alle statine o che non erano in grado di tollerare due o più statine, di cui una alla dose minima. I pazienti in grado di tollerare una dose inferiore alla dose iniziale approvata di una statina sono stati autorizzati a mantenere tale dose durante lo studio. L'efficacia dell'acido bempedoico è stata valutata alla settimana 12. Lo studio clinico ha incluso 345 pazienti randomizzati 2:1 a ricevere acido bempedoico (n = 234) o placebo (n = 111) per 24 settimane. Al momento della randomizzazione, all'8% dei pazienti trattati con acido bempedoico contro il 10% di coloro che assumevano placebo veniva somministrata una terapia con statine a dosi inferiori rispetto alle dosi minime approvate e al 36% dei pazienti trattati con acido bempedoico contro il 30% di coloro che assumevano placebo venivano somministrate altre terapie ipolipemizzanti non a base di statine.

Nel complesso, l'età media al basale era di 65 anni (intervallo: da 26 a 88 anni), il 58% aveva un'età ≥ 65 anni, il 56% era di sesso femminile, l'89% era bianco, l'8% era nero, il 2% era asiatico e l'1% era altro. Il C-LDL medio al basale era di 4,1 mmol/L (157,6 mg/dL).

L’acido bempedoico ha ridotto significativamente il C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo (p < 0,001). L’acido bempedoico ha anche ridotto significativamente C-non-HDL, apo B e CT (vedere tabella 3).

Trattamento in assenza di terapie ipolipemizzanti
In *CLEAR Serenity* (studio 1002-046), 133 pazienti nel gruppo trattato con acido bempedoico e 67 pazienti nel gruppo trattato con placebo non erano sottoposti a terapie ipolipemizzanti di base. L’acido bempedoico ha ridotto significativamente il C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo in questo sottogruppo. La differenza tra acido bempedoico e placebo nella variazione percentuale media di C-LDL dal basale alla settimana 12 era pari a -22,1% (IC: -26,8%, -17,4%; p < 0,001).

Tabella 3. Effetti terapeutici di Nilemdo rispetto al placebo in pazienti intolleranti alle statine - variazione percentuale media dal basale alla settimana 12

	CLEAR Tranquility **(studio 1002-048) (n = 269)**		***CLEAR Serenity*** **(studio 1002-046) (n = 345)**	
	Nilemdo n = 181	**Placebo n = 88**	**Nilemdo n = 234**	**Placebo n = 111**
C-LDL[a], n	175	82	224	107
Media LS	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
C-non-HDL[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 = apolipoproteina B; C-HDL = colesterolo lipoproteico ad alta densità; C-LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità; LS = minimi quadrati; CT = colesterolo totale.
Statina di base (1002-048): atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina
Statina di base (1002-046): atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina
a. La variazione percentuale rispetto al basale è stata analizzata utilizzando l’analisi di covarianza (ANCOVA), con gli strati di trattamento e di randomizzazione come fattori e il parametro lipidico al basale come covariata.

In tutti e quattro gli studi clinici i massimi effetti di riduzione del C-LDL sono stati osservati già dalla settimana 4 e l’efficacia è stata mantenuta durante gli studi. Questi risultati erano coerenti in tutti i sottogruppi esaminati in uno qualsiasi degli studi, tra cui età, sesso, popolazione, etnia, regione, anamnesi di diabete, C-LDL al basale, indice di massa corporea (BMI), stato di HeFH e terapie di base.

Efficacia e sicurezza clinica nella prevenzione degli eventi cardiovascolari
CLEAR Outcomes (studio 1002-043) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi, condotto in 13 970 pazienti adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (70%) o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (30%). I pazienti con malattia cardiovascolare accertata avevano anamnesi documentata di malattia coronarica, arteriopatia periferica sintomatica e/o malattia cerebrovascolare aterosclerotica. I pazienti senza malattia cardiovascolare accertata erano considerati ad alto rischio di malattia cardiovascolare se presentavano almeno uno dei seguenti criteri: (1) diabete mellito (di tipo 1 o tipo 2) nelle donne di età superiore a 65 anni o negli uomini di età superiore a 60 anni, oppure (2) punteggio di rischio di Reynolds > 30% o punteggio di rischio SCORE > 7,5% nell’arco di 10 anni, oppure (3) punteggio di calcio coronarico > 400 unità di Agatston in qualsiasi momento passato. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere Nilemdo 180 mg/giorno (n = 6 992) o placebo (n = 6 978) in monoterapia o in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti di base, che potevano comprendere dosi molto basse di statine. Complessivamente, oltre il 95% dei pazienti è stato seguito fino al termine dello studio o al decesso, e meno dell’1% è stato perso al follow-up. La durata mediana del follow-up è stata di 3,4 anni.

Al basale, l'età media era di 65,5 anni, il 48% era di sesso femminile e il 91% era bianco. Ulteriori caratteristiche al basale selezionate includevano ipertensione (85%), diabete mellito (46%), pre-diabete mellito (42%), attuale utilizzatore di tabacco (22%), eGFR < 60 mL/min per 1,73 m^2 (21%) e indice di massa corporea medio di 29,9 kg/m^2. Il C-LDL medio al basale era 3,6 mmol/L (139 mg/dL). Al basale, il 41% dei pazienti assumeva almeno una terapia modificante i lipidi che comprendeva ezetimibe (12%) e una dose molto bassa di statine (23%).

Nilemdo ha ridotto significativamente il rischio per l'endpoint primario composito di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE-4), costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica, del 13% rispetto al placebo (*Hazard Ratio*: 0,87; IC al 95%: 0,79-0,96; p = 0,0037); inoltre, il rischio dell'endpoint secondario composito chiave MACE-3 (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) è stato ridotto significativamente del 15% rispetto al placebo (*Hazard Ratio*: 0,85; IC al 95%: 0,76-0,96; p = 0,0058). L'endpoint primario composito è risultato generalmente coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati (incluse le categorie al basale età, popolazione, etnia, sesso, categoria di C-LDL, uso di statine, uso di ezetimibe e diabete). L'effetto di Nilemdo sui singoli componenti dell'endpoint primario includeva una riduzione del 27% del rischio di infarto miocardico non fatale e una riduzione del 19% del rischio di rivascolarizzazione coronarica rispetto al placebo. Non vi sono state differenze statisticamente significative nella riduzione dell'ictus non fatale e del rischio di morte cardiovascolare rispetto al placebo. I risultati degli endpoint di efficacia primari e secondari chiave sono riportati nella tabella 4. Le stime dell'incidenza cumulativa dell'endpoint primario MACE-4 e secondario MACE-3 secondo la curva di Kaplan-Meier sono riportate nelle Figure 1 e 2 di seguito. Le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composito (MACE-4) si sono separate dal mese 6.

Inoltre, la differenza tra Nilemdo e placebo nella variazione percentuale media del C-LDL dal basale al mese 6 è stata di -20% (IC al 95%: -21%; -19%).

Tabella 4. Effetto di Nilemdo sugli eventi cardiovascolari maggiori

Endpoint	Nilemdo N = 6 992 n (%)	Placebo N = 6 978 n (%)	Nilemdo vs placebo *Hazard Ratio*[a] (IC al 95%) valore *p*[b]
Endpoint primario composito			
Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79 - 0,96) 0,0037
Componenti dell'endpoint primario			
Infarto miocardico non fatale	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62 - 0,87)
Rivascolarizzazione coronarica	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 - 0,92)
Ictus non fatale	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64 - 1,05)
Morte cardiovascolare	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88 - 1,24)
Endpoint secondari chiave			
Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76 - 0,96) 0,0058
Infarto miocardico fatale e non fatale	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66 - 0,91) 0,0016
Rivascolarizzazione coronarica	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72 - 0,92) 0,0013
Ictus fatale e non fatale	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67 - 1,07) NS

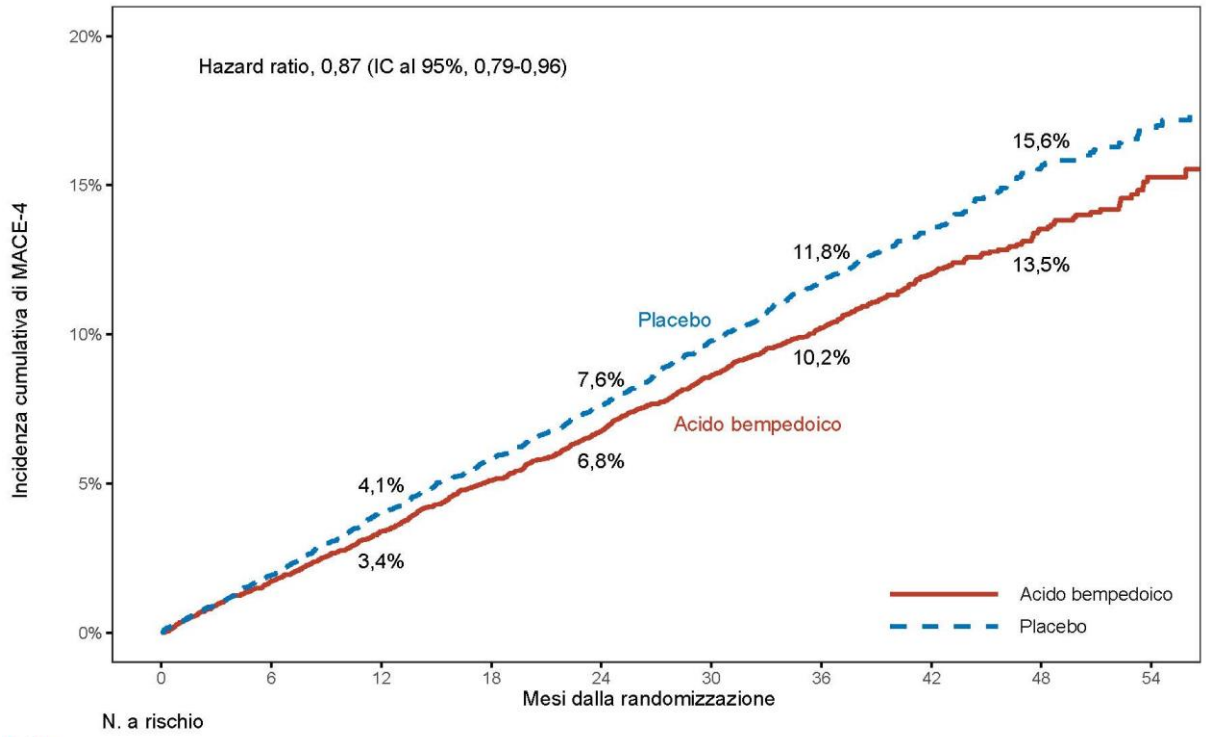
IC = intervallo di confidenza; MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore; NS = non significativo

a. L'*Hazard Ratio* e il corrispondente IC al 95% si basavano su un modello dei rischi proporzionali di Cox inserendo il trattamento come variabile esplicativa.

b. Il valore *p* si basava sul *log-rank test*.

Nota: questa tabella presenta anche il tempo alla prima comparsa per ciascuno dei componenti di MACE; i pazienti possono essere inclusi in più di 1 categoria

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per il tempo alla prima comparsa di MACE-4



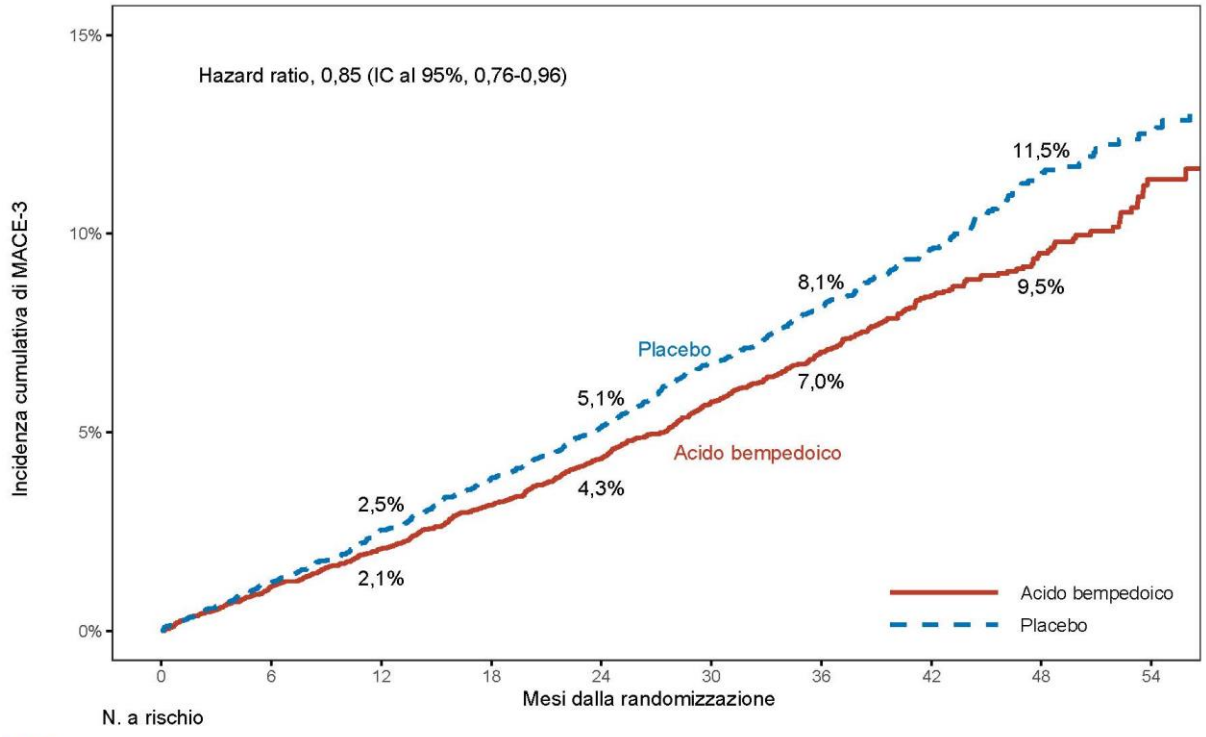
N. a rischio

Acido bempedoico	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore

Nota: MACE-4 è definito come l'endpoint composito di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per il tempo alla prima comparsa di MACE-3



N. a rischio

Acido bempedoico	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = evento avverso cardiovascolare maggiore

Nota: MACE-3 è definito come l'endpoint composito di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con l'acido bempedoico nella popolazione pediatrica di età compresa tra 4 e 18 anni per il trattamento del colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I dati farmacocinetici indicano che l'acido bempedoico viene assorbito con un tempo mediano alla concentrazione massima di 3,5 ore se somministrato sotto forma di compresse di Nilemdo da 180 mg. I parametri farmacocinetici dell'acido bempedoico vengono presentati sotto forma di media [deviazione standard (DS)], se non diversamente specificato. L'acido bempedoico può essere considerato un profarmaco che viene attivato a livello intracellulare da ACSVL1 in ETC-1002-CoA. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di dosi multiple in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono risultate rispettivamente di 24,8 (6,9) microgrammi/mL e 348 (120) microgrammi·h/mL. La farmacocinetica dell'acido bempedoico allo stato stazionario è stata generalmente lineare in un intervallo compreso tra 120 mg e 220 mg. In seguito a somministrazione ripetuta alla dose raccomandata non si sono manifestate variazioni dipendenti dal tempo nella farmacocinetica dell'acido bempedoico e il relativo stato stazionario è stato raggiunto dopo 7 giorni. Il rapporto medio di accumulo dell'acido bempedoico è stato di circa 2,3 volte.

La somministrazione concomitante di cibo non ha avuto effetti sulla biodisponibilità orale dell'acido bempedoico se somministrato sotto forma di compresse da 180 mg di Nilemdo. Il cibo rallenta la velocità di assorbimento dell'acido bempedoico; la costante della velocità di assorbimento con il cibo è di 0,32/h.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente (V/F) dell'acido bempedoico era di 18 L. Il legame alle proteine plasmatiche dell'acido bempedoico, del suo glucuronide e del suo metabolita attivo, ESP15228, era rispettivamente 99,3%, 98,8% e 99,2%. L'acido bempedoico non si distribuisce nei globuli rossi.

Uno studio sull'allattamento condotto in 8 donne sane che allattavano ha valutato le concentrazioni di acido bempedoico nel latte materno maturo. Nilemdo 180 mg compressa orale è stato somministrato una volta al giorno per sei giorni consecutivi. La media geometrica stimata della C_{max} dell'acido bempedoico nel latte materno era di 118 ng/mL (intervallo: da 79,6 a 251 ng/mL) con un T_{max} mediano di circa 3 ore.

L'acido bempedoico è stato rilevato nel latte materno di donne in allattamento che avevano ricevuto sei dosi giornaliere consecutive di 180 mg di acido bempedoico. La dose del lattante giornaliera media di acido bempedoico attraverso il latte materno è stata di circa 0,03 mg/die (IC al 95%: 0,02; 0,05) con una posologia orale media giornaliera del lattante calcolata di 0,012 mg/kg/die, sulla base di un'assunzione standard di latte per il lattante di 150 mL/kg/die. La dose relativa del lattante (RID) media (DS) era pari a circa lo 0,5 (0,2)% della posologia materna aggiustata per il peso. Le concentrazioni di ESP15228, il metabolita attivo, nel latte materno erano al di sotto del limite di quantificazione (20 ng/mL) in 7 degli 8 soggetti studiati. Non esistono informazioni riguardo agli effetti di Nilemdo sul lattante allattato con latte materno, né agli effetti sulla produzione di latte. I benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di Nilemdo per la donna e agli eventuali potenziali effetti avversi sul lattante allattato con latte materno associati a Nilemdo o alla condizione materna di base.

Biotrasformazione

Studi di interazione metabolica *in vitro* suggeriscono che l'acido bempedoico nonché il suo metabolita attivo e le forme glucuronate non vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, né li inibiscono o li inducono.

La principale via di eliminazione dell'acido bempedoico è attraverso il metabolismo in acil glucuronide. L'acido bempedoico viene anche convertito in modo reversibile in un metabolita attivo (ESP15228) in base all'attività dell'aldo-cheto reduttasi osservata *in vitro* nel fegato umano. Il rapporto medio del metabolita/farmaco progenitore in riferimento all'AUC plasmatica per ESP15228 dopo la somministrazione di dosi ripetute è stato del 18% e si è mantenuto costante nel tempo. Entrambi i composti vengono convertiti *in vitro* in glucuroconiugati inattivi dalla UDP-glucuronosiltransferasi-2B7 (UGT2B7). Nel plasma sono stati rilevati acido bempedoico, ESP15228 e le rispettive forme coniugate, dove l'acido bempedoico rappresenta la maggioranza (46%) dell'AUC_{0-48h} e il suo glucuronide è la seconda sostanza più presente (30%). ESP15228 e il suo glucuronide rappresentavano rispettivamente il 10% e l'11% dell'AUC_{0-48h} plasmatica.

La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario del metabolita attivo equipotente (ESP15228) dell'acido bempedoico in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono risultate rispettivamente di 3,0 (1,4) microgrammi/mL e 54,1 (26,4) microgrammi·h/mL. ESP15228 ha probabilmente contribuito in misura minore all'attività clinica complessiva dell'acido bempedoico sulla base dell'esposizione sistemica e delle proprietà farmacocinetiche.

Eliminazione

La clearance allo stato stazionario (CL/F) dell'acido bempedoico determinata da un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione in pazienti affetti da ipercolesterolemia era di 12,1 mL/min dopo un dosaggio giornaliero; la clearance renale dell'acido bempedoico immodificato rappresentava meno del 2% della clearance totale. L'emivita media (DS) per l'acido bempedoico nell'uomo era di 19 (10) ore allo stato stazionario.

In seguito alla somministrazione orale singola di 240 mg di acido bempedoico (1,3 volte la dose raccomandata approvata), il 62,1% della dose totale (acido bempedoico e i suoi metaboliti) è stato recuperato nelle urine, principalmente sotto forma di coniugato acil glucuronide dell'acido bempedoico, e il 25,4% è stato recuperato nelle feci. Meno del 5% della dose somministrata è stato escreto sotto forma di acido bempedoico immodificato, nelle feci e nelle urine combinate.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
La farmacocinetica dell'acido bempedoico è stata valutata in studi a dose singola e in analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con diversi gradi di compromissione renale. Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l'AUC dell'acido bempedoico è risultata più elevata da 1,4 volte a 2,2 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. L'AUC dell'acido bempedoico è risultata più elevata di 1,47 volte (IC al 90%: 1,01-2,15) e di 1,75 volte (IC al 90%: 1,15-2,68) rispettivamente nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale trattati con acido bempedoico (dose singola, 180 mg) 1 ora prima dell'emodialisi e nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale trattati con acido bempedoico 23 ore dopo l'emodialisi, a confronto con i soggetti sani con funzione renale normale.

L'escrezione renale rappresenta una via di eliminazione minore dell'acido bempedoico immodificato totale (vedere paragrafo 5.2, Eliminazione) e, negli studi a dose singola, la media geometrica delle esposizioni in termini di AUC variava da 392 a 480 microgrammi·h/mL in soggetti con compromissione renale da moderata fino a malattia renale allo stadio terminale in emodialisi.

Compromissione epatica
La farmacocinetica dell'acido bempedoico e del suo metabolita (ESP15228) è stata studiata in pazienti con funzione epatica normale o con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B) a seguito di una singola dose (n = 8/gruppo). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, la C_{max} e l'AUC medie dell'acido bempedoico sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 22% nei pazienti con compromissione epatica lieve e del 14% e del 16% nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non si prevede che ciò comporti una minore efficacia. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

L'acido bempedoico non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Altre popolazioni speciali
La farmacocinetica dell'acido bempedoico non è stata influenzata dall'età, dal genere o dalla popolazione. Il peso corporeo ha rappresentato una covariata statisticamente significativa. Il quartile più basso del peso corporeo (< 73 kg) è stato associato a un'esposizione maggiore di circa il 30%. L'aumento dell'esposizione non è stato clinicamente significativo e non sono raccomandati aggiustamenti della dose in base al peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La batteria standard di studi di genotossicità non ha identificato alcun potenziale mutageno o clastogeno dell'acido bempedoico. Negli studi di cancerogenicità a lungo termine effettuati su roditori, l'acido bempedoico ha aumentato l'incidenza di tumori epatocellulari e tumori follicolari della tiroide nei ratti maschi e di tumori epatocellulari nei topi maschi. Poiché si tratta di tumori comuni osservati negli esperimenti a lungo termine nei roditori e il meccanismo della tumorigenesi è secondario all'attivazione di recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR) alfa specifici per i roditori, non si ritiene che questi tumori si traducano in un rischio per l'uomo.

Solo nei ratti sono stati osservati aumento del peso del fegato e ipertrofia epatocellulare, parzialmente regrediti dopo un periodo di recupero di 1 mese a ≥ 30 mg/kg/giorno o a 4 volte l'esposizione nell'uomo a 180 mg. Sia nei ratti che nelle scimmie sono stati osservati a dosi tollerate alterazioni reversibili e non avverse dei parametri di laboratorio indicative di questi effetti epatici, diminuzioni dei globuli rossi e dei parametri di coagulazione, e aumenti di azoto ureico e creatinina. Negli studi cronici, la dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) per la risposta avversa è stata di 10 mg/kg/giorno e 60 mg/kg/giorno associata a esposizioni inferiori e 15 volte l'esposizione nell'uomo a 180 mg, rispettivamente nei ratti e nelle scimmie.

L'acido bempedoico non è risultato teratogeno né tossico per embrioni o feti in femmine di coniglio gravide a dosi fino a 80 mg/kg/giorno o 12 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. Il trattamento con acido bempedoico di femmine di ratto gravide a 10, 30, e 60 mg/kg/giorno durante l'organogenesi aveva diminuito il numero di feti vitali e ridotto il peso corporeo fetale a ≥ 30 mg/kg/giorno o 4 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. Una maggiore incidenza di reperti scheletrici fetali (scapola e costole piegate) è stata osservata a tutte le dosi, a esposizioni al di sotto dell'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, le femmine di ratto gravide, cui era stato somministrato acido bempedoico a 5, 10, 20 e 30 mg/kg/giorno durante la gravidanza e l'allattamento, hanno manifestato effetti materni avversi a ≥ 20 mg/kg/giorno e una riduzione del numero di cuccioli vivi e della sopravvivenza dei cuccioli, della crescita e dell'apprendimento dei cuccioli, e della memoria a ≥ 10 mg/kg/giorno, con esposizioni materne a 10 mg/kg/giorno, inferiori all'esposizione nell'uomo a 180 mg.

Non ci sono dati disponibili relativi all'effetto di Nilemdo sulla fertilità nell'uomo. La somministrazione di acido bempedoico a ratti maschi e femmine prima dell'accoppiamento e fino al giorno di gestazione 7 nelle femmine ha determinato alterazioni nella ciclicità estrale, diminuzione del numero di corpi lutei e impianti a ≥ 30 mg/kg/giorno senza effetti sulla fertilità maschile o femminile o sui parametri spermatici a 60 mg/kg/giorno (rispettivamente 4 e 9 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (tipo A)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Stearato di magnesio (E470b)
Silice colloidale anidra (E551)

Rivestimento con film

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
Talco (E553b)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in cloruro di polivinile (PVC)/alluminio.
Confezioni da 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.
Blister divisibili per dose unitaria in cloruro di polivinile (PVC)/alluminio.
Confezioni da 10 × 1, 50 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 aprile 2020
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilemdo 180 mg compresse rivestite con film
acido bempedoico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 180 mg di acido bempedoico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
10 × 1 compressa rivestita con film
50 × 1 compressa rivestita con film
100 × 1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1425/001 10 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/007 14 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/003 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/008 84 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/004 90 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/005 98 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/006 100 compresse rivestite con film
EU/1/20/1425/009 10 × 1 compressa rivestita con film
EU/1/20/1425/010 50 × 1 compressa rivestita con film
EU/1/20/1425/011 100 × 1 compressa rivestita con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilemdo 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilemdo 180 mg compresse rivestite con film
acido bempedoico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nilemdo 180 mg compresse rivestite con film
acido bempedoico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nilemdo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nilemdo
3. Come prendere Nilemdo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nilemdo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nilemdo e a cosa serve

Cos'è Nilemdo e come agisce

Nilemdo è un medicinale che riduce i livelli di colesterolo "cattivo" (chiamato anche "colesterolo LDL"), un tipo di grasso, contenuto nel sangue. Nilemdo può inoltre aiutare a ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di colesterolo cattivo.

Nilemdo contiene il principio attivo acido bempedoico, che è inattivo fino a quando non penetra nel fegato dove viene modificato nella sua forma attiva. L'acido bempedoico diminuisce la produzione di colesterolo nel fegato e aumenta la rimozione del colesterolo LDL dal sangue bloccando un enzima (ATP citrato liasi) necessario per la produzione di colesterolo.

A cosa serve Nilemdo

- Adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, condizioni che causano un livello elevato di colesterolo nel sangue. Viene somministrato in aggiunta alla dieta per la riduzione del colesterolo.
- Adulti con alti livelli di colesterolo nel sangue che hanno già una malattia cardiovascolare o che hanno altre condizioni che li espongono a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari.

Nilemdo viene somministrato nei seguenti casi:
- se ha fatto uso di una statina (come simvastatina, un medicinale comunemente utilizzato per il trattamento del colesterolo alto) ma non ha ridotto sufficientemente il colesterolo LDL;
- da solo o insieme ad altri medicinali per ridurre il colesterolo quando le statine non sono tollerate o non possono essere utilizzate.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nilemdo

Non prenda Nilemdo
- se è allergico all'acido bempedoico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in gravidanza;
- se prende più di 40 mg di simvastatina al giorno (un altro medicinale usato per ridurre il colesterolo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nilemdo:
- se ha mai avuto la gotta;
- se presenta problemi renali gravi;
- se presenta gravi problemi al fegato.

Il medico potrebbe prescriverle un esame del sangue prima di iniziare il trattamento con Nilemdo, in modo da controllare la funzionalità del fegato.

Se sta assumendo altri medicinali chiamati statine (medicinali usati per ridurre il colesterolo), si rivolga immediatamente al medico in caso di inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare (vedere paragrafo "Altri medicinali e Nilemdo").

In caso di somministrazione concomitante di fibrati con Nilemdo, il medico deve prescriverle un esame del sangue quattro settimane dopo l'inizio della terapia con Nilemdo e poi periodicamente al fine di monitorare:
- un tipo di grassi (chiamati anche trigliceridi) e
- il colesterolo "buono" (chiamato anche "colesterolo HDL").

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza, consulti prima il medico, che le spiegherà come interrompere il trattamento con Nilemdo prima di interrompere qualsiasi forma di contraccezione.

Bambini e adolescenti

Non somministri Nilemdo a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto questo medicinale non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Nilemdo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico se sta assumendo qualche medicinale con uno dei seguenti principi attivi:
- atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina (utilizzati per ridurre il colesterolo e noti come statine).
  L'assunzione di una statina insieme a Nilemdo può aumentare il rischio di malattie muscolari. Informi immediatamente il medico di qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inspiegabile;
- bosentan (utilizzato per il trattamento di una condizione chiamata ipertensione arteriosa polmonare);
- fimasartan (utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca);
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (utilizzati per il trattamento dell'epatite C);
- fenofibrato o altri fibrati (utilizzati per ridurre il colesterolo).

Gravidanza e allattamento

Non prenda questo medicinale se è in gravidanza, se sta cercando di iniziare una gravidanza, o se sospetta una gravidanza, poiché esiste la possibilità che possa nuocere al feto. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, contatti immediatamente il medico e interrompa l'assunzione di Nilemdo.

- **Gravidanza**
  Prima di iniziare il trattamento, controlli di non essere in gravidanza e che i metodi contraccettivi che usa sono efficaci, come consigliato dal medico. Nel caso in cui utilizzi pillole contraccettive e manifesti un episodio di diarrea o di vomito che dura più di 2 giorni, utilizzi un metodo contraccettivo alternativo (ad es., preservativi, diaframma) nei 7 giorni successivi alla risoluzione dei sintomi.

  Se, dopo aver iniziato il trattamento con Nilemdo, decidesse di voler iniziare una gravidanza, informi il medico, perché il trattamento dovrà essere modificato.

- **Allattamento**
  Se sta allattando, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale poiché Nilemdo può passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nilemdo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Nilemdo contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Nilemdo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno.

Deglutisca la compressa intera con il cibo o tra un pasto e l'altro.

Se prende più Nilemdo di quanto deve
Contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Nilemdo
Se si accorge di aver dimenticato:
- una dose lo stesso giorno, prenda la dose dimenticata anche se ad un'ora più tarda di quella consueta e poi prenda la dose successiva all'ora prevista del giorno successivo;
- la dose del giorno precedente, prenda la compressa all'ora prevista e non compensi la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Nilemdo
Non interrompa il trattamento con Nilemdo senza il consenso del medico, poiché il colesterolo potrebbe aumentare di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia)
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue, gotta
- dolore alle spalle, gambe o braccia
- risultati degli esami del sangue che indicano anomalie del fegato
- riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (una misura del funzionamento dei reni)

non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- emoglobina diminuita (proteina dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno)
- aumento dei livelli di creatinina e azoto ureico nel sangue (test di laboratorio per verificare la funzione renale)
- perdita di peso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nilemdo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nilemdo
- Il principio attivo è l'acido bempedoico. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 180 mg di acido bempedoico.
- Gli altri componenti sono:
  - lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2 "Nilemdo contiene lattosio e sodio")
  - cellulosa microcristallina (E460)
  - sodio amido glicolato (tipo A) (vedere la fine del paragrafo 2 "Nilemdo contiene lattosio e sodio")
  - idrossipropilcellulosa (E463)
  - stearato di magnesio (E470b)

- silice colloidale anidra (E551)
- alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco (E553b), biossido di titanio (E171), macrogol/PEG (E1521)

Descrizione dell'aspetto di Nilemdo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono di colore bianco-biancastro, ovali, con "180" inciso su un lato ed "ESP" sull'altro lato. Dimensioni della compressa: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo viene fornito in blister di plastica/alluminio in scatole da 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film o in blister divisibili per dose unitaria in scatole da 10 × 1, 50 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

Produttore

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

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

Danmark
Organon Denmark ApS
Tlf.: +45 4484 6800

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

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

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

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

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

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

Norge
Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60

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

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

France
Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Organon Finland Oyv
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

Sverige
Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.