

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

Pr **NILEMDO<sup>MC</sup>**

Comprimés d'acide bempédoïque

Pour utilisation orale

180 mg d'acide bempédoïque

Régulateur du métabolisme des lipides

HLS Therapeutics Inc.  
10 Carlson Court, bureau 701  
Etobicoke (Ontario) M9W 6L2 Canada

Date d'approbation :  
2025-11-14

Date de la version actuelle :

Numéro de contrôle : 291745

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'approbation la plus récente.	
--	--

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Indications.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Posologie et administration .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5. Surdose .....</b>	<b>6</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>6</b>
<b>7. Mises en garde et précautions .....</b>	<b>6</b>
Système endocrinien et métabolisme.....	6
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....	7
Appareil musculosquelettique .....	7
Fonction rénale.....	8
Santé reproductive .....	8
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1. Grossesse .....	8
7.1.2. Allaitement.....	9
7.1.3. Enfants et adolescents.....	9
7.1.4. Personnes âgées .....	9

<b>8. Effets indésirables.....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	12
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	13
<b>9. Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>13</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament .....	14
9.5 Interactions médicament-aliment .....	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	16
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....	16
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>16</b>
10.1 Mode d'action.....	16
10.2 Pharmacodynamie .....	16
10.3 Pharmacocinétique.....	17
<b>11. Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>19</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>	<b>20</b>
<b>13. Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>20</b>
<b>14. Études cliniques.....</b>	<b>20</b>
14.1 Études cliniques par indication.....	20
Prévention des événements cardiovasculaires.....	20
<b>15. Microbiologie .....</b>	<b>28</b>
<b>16. Toxicologie non clinique.....</b>	<b>28</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>	<b>31</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

#### Hyperlipidémie primaire

NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué pour réduire le taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) chez les adultes atteints d'hyperlipidémie, c'est-à-dire d'hypercholestérolémie familiale [HF] hétérozygote ou de dyslipidémie mixte,

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire, en association avec des statines, avec ou sans ézétimibe et inhibiteurs de la PCSK9, ou
- comme traitement d'appoint au régime alimentaire, en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement recommandé par les statines, avec ou sans ézétimibe et inhibiteurs de la PCSK9.

#### Prévention des événements cardiovasculaires

NILEMDO est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, soit le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la revascularisation coronarienne, chez les adultes qui présentent un risque accru de tels événements.

NILEMDO doit être utilisé en association avec un traitement par des statines, selon la tolérance du patient, avec ou sans ézétimibe et inhibiteurs de la PCSK9. Chez les patients incapables de tolérer les statines à quelque dose que ce soit, NILEMDO peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'ézétimibe et/ou les inhibiteurs de la PCSK9, selon le cas.

#### 1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)). L'utilisation de NILEMDO est autorisée chez les personnes âgées.

### 2. Contre-indications

NILEMDO est contre-indiqué :

- chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à l'acide bempédoïque ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#);
- chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir les sections [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#));
- chez les patients qui prennent en concomitance de la simvastatine à une dose > 40 mg par jour (voir la section [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

## 4. Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

- Lorsque NILEMDO est administré en association avec la simvastatine, la dose de simvastatine ne doit généralement pas dépasser 20 mg par jour (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). NILEMDO est contre-indiqué en association avec des doses de simvastatine supérieure à 40 mg par jour (voir la section [2 Contre-indications](#)). Il convient d'envisager plutôt l'administration de NILEMDO avec d'autres statines.
- Il faut écarter la possibilité d'une grossesse avant d'administrer NILEMDO (voir la section [2 Contre-indications](#)).
- Le taux sérique d'acide urique doit être mesuré au début du traitement, puis périodiquement pendant le traitement, selon les besoins (voir la section 7 Mises en garde et précautions, [Système endocrinien et métabolisme](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de NILEMDO est de 180 mg par voie orale une fois par jour.

#### Populations particulières

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave sont limitées. Les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et d'insuffisance rénale grave ont été exclus des études cliniques sur NILEMDO (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, [Fonction rénale](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

##### Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NILEMDO n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir la section [1.1 Pédiatrie](#)). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

##### Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les personnes âgées (voir les sections [7.1.4 Personnes âgées](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

## 4.4 Administration

Chaque comprimé pelliculé à 180 mg doit être pris par voie orale, avec ou sans aliment. Les comprimés doivent être avalés entiers.

#### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose oubliée plus tard dans la journée, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant. Si une dose a été oubliée la veille, le patient doit prendre sa dose à l'heure habituelle, sans compenser la dose oubliée.

#### 5. Surdose

Des doses d'acide bempédoïque allant jusqu'à 240 mg/jour, soit 1,3 fois la dose recommandée, ont été administrées dans les études cliniques, sans que l'on observe de toxicité limitant la dose.

Aucun événement indésirable n'a été observé dans les études menées chez le singe à une exposition jusqu'à 13 fois plus élevée que celle des patients traités par l'acide bempédoïque à 180 mg une fois par jour.

Il n'existe aucun traitement précis pour les surdoses de NILEMDO. En cas de surdose, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé 180 mg d'acide bempédoïque	<u>Noyau du comprimé</u> cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium <u>Enrobage</u> alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc

#### Description

NILEMDO se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, portant en creux l'inscription « 180 » d'un côté, et « ESP » de l'autre.

Les comprimés NILEMDO sont offerts en flacons de 30 comprimés munis d'un couvercle à l'épreuve des enfants, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

#### 7. Mises en garde et précautions

##### Systeme endocrinien et métabolisme

Augmentation du taux sérique d'acide urique

Comme l'acide bempédoïque inhibe le transporteur tubulaire rénal 2 d'anions organiques (OAT2), il peut augmenter le taux sérique d'acide urique, ce qui pourrait causer ou exacerber une hyperuricémie et déclencher une crise de goutte chez les patients ayant des antécédents médicaux de goutte ou prédisposés à cette affection (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

Le taux sérique d'acide urique doit être mesuré au début du traitement, puis périodiquement pendant le traitement, au besoin (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)). Le traitement par NILEMDO doit être interrompu en cas d'apparition d'une hyperuricémie accompagnée de symptômes de goutte.

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été inclus dans les études (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)). Des épreuves fonctionnelles hépatiques périodiques doivent être envisagées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

### Hausse des taux d'enzyme hépatiques

Dans les études cliniques, des hausses > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et < 5 fois la LSN des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT] et aspartate aminotransférase [AST]) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par l'acide bempédoïque que chez ceux ayant reçu le placebo (voir la section [8 Effets indésirables](#)). Ces hausses étaient asymptomatiques et n'ont pas été associées à des hausses  $\geq$  2 fois la LSN des taux de bilirubine, ni à une maladie cholestatique, et les taux sont généralement revenus aux valeurs initiales lors de la poursuite du traitement ou après son interruption. Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées au début du traitement. Le traitement par NILEMDO doit être interrompu en présence d'une augmentation persistante du taux des transaminases > 3 fois la LSN.

## **Appareil musculosquelettique**

### Risque de myopathie en cas d'utilisation concomitante avec les statines

L'acide bempédoïque augmente les concentrations plasmatiques des statines (voir la section [9 Interactions médicamenteuses](#)). Les patients recevant NILEMDO comme traitement d'appoint à une statine doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'effets indésirables associés à l'utilisation de doses élevées de statines. Les statines peuvent parfois causer une myopathie. Dans de rares cas, la myopathie peut prendre la forme d'une rhabdomyolyse, avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie, et entraîner le décès. Tous les patients traités par NILEMDO en association avec une statine doivent être informés du risque accru de myopathie et invités à signaler rapidement toute faiblesse, sensibilité ou douleur musculaire inexpliquée. Si de tels symptômes surviennent pendant un traitement concomitant par NILEMDO et une statine, il convient d'envisager l'administration d'une dose maximale plus faible de la même statine, le remplacement de la statine, ou l'interruption du traitement par NILEMDO et l'instauration d'un autre traitement hypolipidémiant, tout en surveillant étroitement les taux de lipides et les effets indésirables. Si une myopathie est confirmée par un taux de créatine phosphokinase (CPK) > 10 fois la LSN, il convient d'interrompre immédiatement le traitement par NILEMDO et toute statine utilisée de façon concomitante.

Une myosite accompagnée d'un taux de CPK > 10 fois la LSN a été rapportée, quoique rarement, avec l'acide bempédoïque en association avec un traitement de fond par la simvastatine à 40 mg. Des doses de simvastatine > 40 mg ne doivent pas être administrées avec NILEMDO (voir la section [2 Contre-indications](#)).

## Fonction rénale

### Insuffisance rénale

L'expérience avec l'acide bempédoïque est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (c'est-à-dire DFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), et les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et sous dialyse n'ont pas été inclus dans les études (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Populations et états pathologiques particuliers](#)). Il pourrait être justifié de procéder à une surveillance accrue des effets indésirables chez ces patients en cas de traitement par NILEMDO.

## Santé reproductive

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de NILEMDO sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur le potentiel de reproduction; toutefois, une diminution du nombre de spermatozoïdes a été observée à des expositions générales 6 fois supérieures à celles observées chez l'humain à la dose de 180 mg, ainsi que des modifications du cycle œstral et une diminution du nombre de corps jaunes et d'implantations à partir d'expositions générales 4 fois supérieures à celles observées chez l'humain après l'administration par voie orale d'acide bempédoïque à 180 mg (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

### Contraception

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. Les patientes doivent arrêter de prendre NILEMDO avant de cesser d'utiliser leur méthode de contraception si elles souhaitent devenir enceintes (voir les sections [2 Contre-indications](#) et [7.1.1 Grossesse](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1. Grossesse

NILEMDO est contre-indiqué durant la grossesse (voir la section [2 Contre-indications](#)).

L'acide bempédoïque n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Les études menées chez l'animal avec l'acide bempédoïque ont montré des effets indésirables chez les femelles gestantes ainsi que sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite du traitement (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Comme l'acide bempédoïque diminue la synthèse du cholestérol et possiblement celle d'autres dérivés du cholestérol nécessaires au développement fœtal normal, NILEMDO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. La prise de NILEMDO doit être interrompue avant la conception ou dès qu'une grossesse est constatée (voir la section [2 Contre-indications](#)).

Les patientes enceintes doivent être informées des risques pour le fœtus associés au mode d'action de NILEMDO. On doit les avertir d'informer leur professionnel de la santé si elles constatent ou soupçonnent une grossesse. Elles doivent aussi savoir qu'une étude sur l'innocuité du traitement pendant la grossesse est en cours pour surveiller l'issue de la grossesse chez les patientes exposées à NILEMDO pendant leur grossesse. Ces patientes sont encouragées à déclarer leur grossesse à HLS Therapeutics Inc. au 1-833-266-3423.

### 7.1.2. Allaitement

NILEMDO est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la section [2 Contre-indications](#)).

On ignore si l'acide bempédoïque ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. En raison du risque d'effets indésirables graves chez un nourrisson allaité en raison du mode d'action de NILEMDO, les patientes prenant NILEMDO ne doivent pas allaiter leur nourrisson.

### 7.1.3. Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4. Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque ne sont pas influencées par l'âge. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les personnes âgées.

## 8. Effets indésirables

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de NILEMDO a été évaluée dans quatre études contrôlées par placebo portant sur l'hyperlipidémie primaire auprès d'un total de 3 621 patients (voir les sections [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [14 Études cliniques](#)). Les événements indésirables les plus fréquents comprenaient l'anémie (2,5 %), la goutte (1,4 %), l'hyperuricémie (3,8 %), l'augmentation du taux d'AST (1,2 %) et la douleur aux extrémités (3,1 %).

L'innocuité de NILEMDO a également été évaluée dans l'étude CLEAR OUTCOMES (N = 13 965), une étude sur les issues cardiovasculaires d'une durée de 3,4 ans. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec NILEMDO dans l'étude CLEAR OUTCOMES, comparativement au placebo, ont été l'hyperuricémie (acide bempédoïque : 16,5 %, placebo : 8,3 %) et la goutte (acide bempédoïque : 3,1 %, placebo : 2,1 %). Des ruptures de tendons confirmées ont été signalées chez 1,2 % des patients traités par l'acide bempédoïque et 0,9 % des patients ayant reçu un placebo.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les données sur l'innocuité présentées au [tableau 2](#) ci-dessous ont été regroupées à partir de quatre études distinctes (voir les sections [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et [14.1 Études cliniques par indication](#)). Les études 1002-040 et 1002-047, deux études de phase III à double insu d'une durée de 52 semaines dans lesquelles des statines étaient administrées comme traitement de fond, comprenaient respectivement 1 487 et 522 patients dans le groupe NILEMDO ainsi que 742 et 257 patients dans le groupe placebo. Les études 1002-046 (24 semaines) et 1002-048 (12 semaines), deux études de phase III à double insu menées auprès de patients présentant une intolérance aux statines, comprenaient respectivement 234 et 181 patients dans le groupe NILEMDO ainsi que 111 et 87 patients dans le groupe placebo (voir la section [14.1 Études cliniques par indication](#)).

**Tableau 2 – Effets indésirables observés à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients traités par NILEMDO et à une fréquence supérieure à celle rapportée avec le placebo dans 4 études contrôlées par placebo portant sur l’hyperlipidémie**

Classification par discipline médicale (SOC) / Terme privilégié	NILEMDO n = 2 424 (%)	Placebo n = 1 197 (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	2,5	1,6
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Goutte	1,4	0,4
Hyperuricémie <sup>a</sup>	3,8	1,1
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Aspartate aminotransférase augmentée	1,2	0,3
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Extrémités douloureuses	3,1	1,8

<sup>a</sup> L’hyperuricémie comprend l’hyperuricémie et la hausse du taux sanguin d’acide urique.

### Goutte

Des augmentations du taux sérique d’acide urique ont été observées dans les études cliniques sur l’acide bempédoïque. Dans les études sur l’hyperlipidémie primaire, une augmentation moyenne de 47,6  $\mu\text{mol/L}$  (0,82 mg/dL) des taux sériques d’acide urique a été observée avec l’acide bempédoïque entre le début de l’étude et la semaine 12, soit une hausse de 15 % dans le groupe recevant l’acide bempédoïque. L’élévation des taux sériques d’acide urique est généralement survenue au cours des 4 premières semaines du traitement, et les taux sont revenus aux valeurs initiales après l’interruption du traitement. Dans les études sur l’hyperlipidémie primaire, la goutte a été rapportée chez 1,4 % des patients traités par l’acide bempédoïque et 0,4 % des patients ayant reçu le placebo (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)). Dans l’étude CLEAR OUTCOMES, une augmentation moyenne de 45,2  $\mu\text{mol/L}$  (0,76 mg/dL) des taux sériques d’acide urique, comparativement au départ, correspondant à une élévation de 15 %, a été observée au mois 6. La goutte a été un événement indésirable rapporté plus fréquemment chez les patients traités par l’acide bempédoïque (3,1 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (2,1 %). Dans les deux groupes de traitement, les patients ayant souffert de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d’acide urique supérieurs à la normale.

### Anémie

Des diminutions du taux d’hémoglobine ont été signalées dans les études cliniques portant sur l’acide bempédoïque. Dans les études sur l’hyperlipidémie primaire, une réduction des taux d’hémoglobine  $\geq 0,2$  g/dL et < limite inférieure de la normale (LIN), par rapport au départ, a été rapportée chez 4,6 % des patients du groupe acide bempédoïque, comparativement à 1,9 % des patients du groupe placebo. Le taux moyen d’hémoglobine chez les patients ayant reçu l’acide bempédoïque était de 14,2 g/dL au

départ. Des diminutions du taux d'hémoglobine supérieures à 0,5 g/dL et < LIN ont été observées à une fréquence de 0,2 % chez les patients du groupe acide bempédoïque et chez ceux du groupe placebo. La réduction du taux d'hémoglobine est généralement survenue au cours des 4 premières semaines de traitement, et les taux sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement. Parmi les patients présentant un taux d'hémoglobine normal au départ, 1,4 % de ceux du groupe acide bempédoïque et 0,4 % de ceux du groupe placebo ont présenté des taux d'hémoglobine inférieurs à la LIN pendant le traitement. Dans les études sur l'hyperlipidémie primaire, l'anémie a été un événement indésirable rapporté chez 2,5 % des patients traités par l'acide bempédoïque et chez 1,6 % de ceux ayant reçu le placebo. Dans l'étude CLEAR OUTCOMES, des baisses comparables des taux d'hémoglobine ont été observées, et une anémie a été signalée plus fréquemment chez les patients du groupe acide bempédoïque (4,7 %) que chez ceux du groupe placebo (3,9 %).

Le [tableau 3](#) présente les données sur l'innocuité de NILEMDO obtenues dans l'étude CLEAR OUTCOMES (N = 13 965 patients traités), une étude sur les issues cardiovasculaires dont la durée médiane du suivi était de 3,4 ans.

**Tableau 3 – Effets indésirables observés à une fréquence ≥ 3 % chez les patients traités par NILEMDO et à une fréquence supérieure à celle rapportée avec le placebo dans l'étude CLEAR OUTCOMES menée auprès de patients atteints d'une MCV ou présentant un risque élevé de MCV**

Classification par discipline médicale (SOC) / Terme privilégié	NILEMDO n = 7 001 (%)	Placebo n = 6 964 (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	5	4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Goutte	3	2
Hyperuricémie <sup>a</sup>	16	8
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Hausse des taux d'enzymes hépatiques	4	3
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Spasmes musculaires	4	3
<b>Affections rénales</b>		
Insuffisance rénale <sup>b</sup>	11	9

MCV = maladie cardiovasculaire.

<sup>a</sup> L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et la hausse du taux sanguin d'acide urique.

<sup>b</sup> L'insuffisance rénale comprend les termes liés aux analyses de laboratoire, dont le débit de filtration glomérulaire diminué, la créatinine sanguine augmentée et l'hématurie.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici la liste des effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques<sup>1</sup>.

**Hépatiques** : cholélithiase

**Métaboliques** : diminution du poids corporel

**Musculosquelettiques** : rupture de tendons

Dans l'étude CLEAR OUTCOMES, une diminution du poids corporel a été observée plus fréquemment chez les patients traités par l'acide bempédoïque (1,4 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (1,1 %). Ces diminutions ont été observées uniquement chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) était  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Au 36<sup>e</sup> mois, la baisse moyenne du poids a été de 2,3 kg chez ces patients. Par contre, la baisse moyenne du poids corporel a été  $\leq 0,5$  kg chez les patients dont l'IMC initial se situait entre 25 et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, et aucune variation moyenne du poids corporel n'a été constatée chez les patients dont l'IMC initial était  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Dans l'étude CLEAR OUTCOMES, une cholélithiase a été rapportée chez 2,2 % des patients traités par l'acide bempédoïque, comparativement à 1,2 % de ceux ayant reçu le placebo. Dans les études sur l'hyperlipidémie primaire, une cholélithiase a été signalée chez 0,5 % des patients traités par l'acide bempédoïque, comparativement à 0,6 % de ceux ayant reçu le placebo.

### 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### Conclusions des essais cliniques

##### Élévations des enzymes hépatiques

Des élévations des taux sériques de transaminases (AST et/ou ALT) ont été rapportées avec l'acide bempédoïque. Dans les études sur l'hyperlipidémie primaire, l'incidence d'une élévation des taux de transaminases hépatiques  $\geq 3$  fois la LSN a été de 0,7 % chez les patients traités par l'acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux ayant reçu le placebo. Dans l'étude CLEAR OUTCOMES, l'incidence d'une élévation des taux de transaminases hépatiques  $> 3$  fois la LSN a également été plus importante chez les patients traités par l'acide bempédoïque (1,6 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (1,0 %). Ces élévations des taux de transaminases n'ont pas été associées à une augmentation de la bilirubine totale ni à d'autres signes de dysfonctionnement hépatique.

##### Effets sur la créatinine sérique et l'azote uréique sanguin

Le traitement par l'acide bempédoïque a été associé à de légères augmentations de la créatinine sérique et de l'azote uréique sanguin. Dans les études sur l'hyperlipidémie primaire, des élévations moyennes de 4,4  $\mu\text{mol/L}$  (0,05 mg/dL) de la créatinine sérique et de 0,61 mmol/L (1,7 mg/dL) de l'azote uréique sanguin ont été observées avec l'acide bempédoïque entre le début de l'étude et la semaine 12. Ces élévations sont généralement survenues au cours des 4 premières semaines du traitement, après quoi les taux sont demeurés stables avant de revenir aux valeurs initiales après

---

<sup>1</sup> Compte tenu des différences quant à la durée des études cliniques, les effets indésirables fréquents ont été établis à partir d'une valeur seuil de 1 % pour les études sur l'hyperlipidémie primaire, lesquelles étaient d'une durée maximale de 1 an chacune, et de 3 % pour l'étude CLEAR OUTCOMES, dont la durée médiane du suivi a été de 3,4 ans.

l'interruption du traitement. Des augmentations moyennes comparables (créatinine sérique : 5,8 µmol/L [0,07 mg/dL], azote uréique sanguin : 0,82 mmol/L [2,3 mg/dL]) ont été rapportées avec l'acide bempédoïque dans l'étude CLEAR OUTCOMES.

Les élévations de la créatinine sérique observées pourraient être associées à l'inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine médiée par le transporteur OAT2 (voir la section [9 Interactions médicamenteuses](#)), ce qui représenterait une interaction médicament-substrat endogène et ne traduirait pas une altération de la fonction rénale. Cet aspect doit être pris en considération lors de l'interprétation des variations de la clairance estimée de la créatinine chez les patients traités par NILEMDO, en particulier chez ceux présentant des affections médicales ou recevant des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine.

#### Numération plaquettaire sérique

Dans l'étude CLEAR OUTCOMES, une hausse de la numération plaquettaire sérique moyenne a été observée en l'espace de 3 mois autant chez les patients recevant l'acide bempédoïque que chez ceux recevant le placebo. Au 3<sup>e</sup> mois, la numération plaquettaire moyenne avait augmenté de 9,0 % chez les patients traités par l'acide bempédoïque et de 2,0 % chez ceux ayant reçu le placebo par rapport à une valeur initiale de  $245 \times 10^3/\mu\text{L}$  dans les deux groupes. Le nombre de plaquettes est ensuite demeuré stable tout au long de l'étude, avec une augmentation moyenne entre le début de l'étude et le 36<sup>e</sup> mois de 11,8 % chez les patients traités par l'acide bempédoïque et de 4,2 % chez les patients du groupe placebo. Pendant l'étude, 18,6 % des patients du groupe acide bempédoïque ont présenté une augmentation du nombre de plaquettes par rapport au départ  $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , comparativement à 10,2 % des patients du groupe placebo. Dans les études sur l'hyperlipidémie, 10,1 % des patients traités par l'acide bempédoïque ont présenté une augmentation de la numération plaquettaire sérique  $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , comparativement à 4,7 % des patients du groupe placebo. Ces augmentations étaient asymptomatiques et n'ont pas été associées à un risque accru d'événements thromboemboliques.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été observés après la commercialisation : réactions d'hypersensibilité, y compris un angioedème, une respiration sifflante, une éruption cutanée et une urticaire.

## **9. Interactions médicamenteuses**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

- L'utilisation concomitante de simvastatine à des doses supérieures à 40 mg est contre-indiquée (voir les sections [2 Contre-indications](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

**Interactions médicamenteuses médiées par les transporteurs :** L'acide bempédoïque et son glucuronide inhibent faiblement les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'administration concomitante d'acide bempédoïque et de médicaments qui sont des substrats des transporteurs OATP1B1 ou OATP1B3 (c'est-à-dire bosentan, fimasartan, asunaprévir, glécaprévir, grazoprévir, voxilaprévir, ainsi que des statines telles que l'atorvastatine, la

pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)]) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

L'acide bempédoïque inhibe le transporteur OAT2 *in vitro*, ce qui pourrait être le mécanisme à l'origine des légères hausses de la créatinine sérique et de l'acide urique (voir la section [8 Effets indésirables](#)). L'inhibition du transporteur OAT2 par l'acide bempédoïque pourrait également accroître les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats du transporteur OAT2. L'acide bempédoïque peut également inhiber faiblement le transporteur OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

**Interactions médicamenteuses médiées par les transporteurs :** Les études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses semblent indiquer que l'acide bempédoïque, ainsi que son métabolite actif et sa forme glucuronide, ne sont pas des substrats des transporteurs médicamenteux couramment caractérisés, à l'exception du glucuronide de l'acide bempédoïque, qui est un substrat du transporteur OAT3.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Effets des autres médicaments sur l'acide bempédoïque

Le probénécide, un inhibiteur de la glucuroconjugaison, a été étudié afin d'évaluer l'effet potentiel de ce type d'inhibiteur sur la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque. L'administration de 180 mg d'acide bempédoïque en association avec le probénécide à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de l'acide bempédoïque par un facteur de 1,7 et une augmentation de l'ASC du métabolite actif de l'acide bempédoïque (ESP15228) par un facteur de 1,9. Cette interaction est considérée comme faible (moins du double de l'ASC), et aucun ajustement posologique n'a été nécessaire dans les études cliniques lorsque le probénécide était utilisé comme médicament concomitant.

### Effets de l'acide bempédoïque sur les autres médicaments

#### Statines

Les interactions pharmacocinétiques entre l'acide bempédoïque à 180 mg et la simvastatine à 40 mg, l'atorvastatine à 80 mg, la pravastatine à 80 mg et la rosuvastatine à 40 mg ont été évaluées dans des études cliniques. L'administration d'une dose unique de simvastatine à 40 mg avec l'acide bempédoïque à 180 mg à l'état d'équilibre a doublé l'exposition à l'acide de la simvastatine. Des hausses par un facteur de 1,4 à 1,5 de l'aire sous la courbe (ASC) de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la rosuvastatine (administrées en doses uniques) et/ou de leurs principaux métabolites ont été observées lors de l'administration concomitante avec l'acide bempédoïque à 180 mg. Des augmentations légèrement plus importantes de l'ASC (moins du double) ont été rapportées lorsque ces statines ont été administrées conjointement avec une dose supratherapeutique d'acide bempédoïque de 240 mg (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

#### Ézétimibe

L'administration à des sujets en bonne santé d'une dose unique d'ézétimibe à 10 mg avec l'acide bempédoïque à 180 mg à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de l'ASC et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) par des facteurs d'environ 1,6 et 1,8, respectivement, pour l'ézétimibe total (l'ézétimibe et sa forme glucuronide). Cette augmentation est probablement attribuable à l'inhibition du transporteur OATP1B1 par l'acide bempédoïque, qui entraîne une réduction du captage hépatique

et, par la suite, une baisse de l'élimination de l'ézétimibe-glucuronide. Les augmentations de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de l'ézétimibe ont été inférieures à 20 %, tandis que l'ASC et la C<sub>max</sub> de la forme glucuronide ont été accrues d'environ 70 % et 80 %, respectivement. Ces hausses ont été considérées comme faibles (moins du double de l'ASC), et aucun ajustement posologique n'a été nécessaire dans les études cliniques lorsque l'ézétimibe a été utilisé comme médicament concomitant.

#### Autres interactions étudiées

L'acide bempédoïque n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la metformine, ni sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux, soit la noréthindrone/éthinylestadiol.

*Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des études sur les interactions médicamenteuses.*

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Médicament administré de façon concomitante	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine, dose unique de 80 mg	ÉC	Atorvastatine ↑ 44 % de l'ASC, ↑ 44 % de la C <sub>max</sub>  Ortho-hydroxy atorvastatine ↑ 46 % de l'ASC, ↑ 53 % de la C <sub>max</sub>	L'acide bempédoïque augmente les concentrations plasmatiques de statines. Les patients recevant NILEMDO comme traitement d'appoint à une statine doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'effets indésirables associés à l'utilisation de doses élevées de statines, particulièrement en raison du risque de myopathie lié aux statines. L'ajustement ou l'interruption de la dose de statine doivent être envisagés en cas d'effets indésirables (voir la section <a href="#">7 Mises en garde et précautions</a> ).
Pravastatine, dose unique de 80 mg	ÉC	Pravastatine ↑ 46 % de l'ASC, ↑ 36 % de la C <sub>max</sub>	
Rosuvastatine, dose unique de 40 mg	ÉC	Rosuvastatine ↑ 45 % de l'ASC, ↑ 68 % de la C <sub>max</sub>	
Simvastatine, dose unique de 40 mg	ÉC	Simvastatine ↑ 20 % de l'ASC, aucun effet sur la C <sub>max</sub>  Acide de la simvastatine ↑ 96 % de l'ASC, ↑ 52 % de la C <sub>max</sub>	

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; C<sub>max</sub> = concentration maximale du médicament; ÉC = étude clinique.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité après l'administration d'une dose unique de NILEMDO en comprimé à 180 mg avec un repas riche en matières grasses et en calories chez des sujets en bonne santé est comparable, pour ce qui est de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub>, à celle observée à jeun (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les comprimés d'acide bempédoïque peuvent donc être pris avec ou sans aliments (voir la section [4 Posologie et administration](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10. Pharmacologie clinique

## 10.1 Mode d'action

L'acide bempédoïque (aussi appelé ETC-1002) est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL) qui abaisse le C-LDL en bloquant la synthèse du cholestérol dans le foie. L'ACL est une enzyme en amont de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol. L'acide bempédoïque peut être considéré comme un promédicament nécessitant une activation. L'acide bempédoïque et son métabolite actif, l'ESP15228, nécessitent donc une activation par la coenzyme A (CoA) par l'entremise de la très longue chaîne acyl-CoA synthétase 1 (ACSVL1) pour former l'ETC-1002-CoA et l'ESP15228-CoA, respectivement. L'ACSVL1 est exprimée principalement dans le foie, de façon minime dans les reins, et pas du tout 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 le C-LDL dans le sang en augmentant l'expression des récepteurs des lipoprotéines de faible densité. De plus, l'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne la suppression simultanée de la biosynthèse hépatique des acides gras.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'administration d'acide bempédoïque seul ou en association avec d'autres médicaments hypolipémiants réduit les taux de C-LDL, de cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (non-HDL), 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.

### Électrophysiologie cardiaque

Une étude à répartition aléatoire, à trois groupes, contrôlée par placebo et par un traitement standard, a été menée auprès de 162 volontaires en bonne santé. La dose la plus élevée d'acide bempédoïque évaluée était de 240 mg une fois par jour pendant 9 jours. À l'état d'équilibre, l'acide bempédoïque à 240 mg n'a pas prolongé l'intervalle QTc de façon cliniquement significative, c'est-à-dire que l'allongement maximal moyen de l'intervalle QTc n'a pas excédé 5 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % < 10 ms). La C<sub>max</sub> moyenne de l'ETC-1002 atteinte avec la dose de 240 mg dans cette étude a été de 30,4 mcg/mL après la dernière administration d'acide bempédoïque. Chez les patients atteints d'hyperlipidémie, la C<sub>max</sub> moyenne à l'état d'équilibre avec la dose de 180 mg a été de 24,8 mcg/mL. Cette étude n'incluait pas de doses suprathérapeutiques (c'est-à-dire entraînant une

exposition supérieure à deux fois la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre observée avec la dose approuvée de 180 mg), qui sont souvent utilisées pour caractériser le risque cardiaque à des expositions élevées.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'acide bempédoïque (180 mg) chez des sujets en bonne santé**

$C_{max,éq}$ Moyenne (É-T)	$T_{max}$ Médiane	$t_{1/2}$ Moyenne	$ASC_{24,éq}$ Moyenne (É-T)	CL/F Moyenne	Vz/F Moyenne
20,6 (6,1) mcg/mL	3,5 heures	21,1 heures	288,8 (96,4) mcg·h/mL	11,2 mL/min	18 L

$ASC_{24,éq}$  = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à l'état d'équilibre sur 24 heures; CL/F = clairance apparente;  $C_{max,éq}$  = concentration maximale à l'état d'équilibre; É-T = écart-type;  $T_{max}$  = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale; Vz/F = volume de distribution apparent.

Les résultats pour les paramètres pharmacocinétiques de l'acide bempédoïque sont présentés sous forme de moyennes (écart-type [É-T]) à moins d'indication contraire. La  $C_{max}$  et l'ASC à l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque après l'administration de doses multiples chez des patients atteints d'hypercholestérolémie ont été de 24,8 (6,9) mcg/mL et de 348 (120) mcg·h/mL, respectivement. Le profil pharmacocinétique de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre a été généralement linéaire pour les doses allant de 120 mg à 220 mg. Aucune variation du profil pharmacocinétique de l'acide bempédoïque en fonction du temps n'a été observée avec l'administration répétée de la dose recommandée, et l'état d'équilibre a été atteint après 7 jours. Le ratio moyen d'accumulation de l'acide bempédoïque a été d'environ 2,3 fois.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, la  $C_{max}$  et l'ASC du métabolite actif de l'acide bempédoïque (ESP15228) de puissance égale ont été de 3,0 (1,4) mcg/mL et de 54,1 (26,4) mcg·h/mL, respectivement.

#### Absorption

Les données pharmacocinétiques indiquent que le temps médian d'absorption de l'acide bempédoïque pour que la concentration maximale soit atteinte est de 3,5 heures lorsqu'il est administré sous forme de comprimés de NILEMDO à 180 mg (tableau 5).

#### Effet des aliments :

L'administration d'une dose unique de NILEMDO en comprimé à 180 mg avec un repas riche en matières grasses et en calories chez des sujets en bonne santé n'a entraîné aucune variation de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'acide bempédoïque, comparativement à une administration à jeun (voir la section [4 Posologie et administration](#)).

#### Distribution

Le volume de distribution apparent de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre (V/F) a été de 18 L, d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Dans les études *in vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques de l'acide bempédoïque, de son glucuronide et de son métabolite pharmacologiquement actif, l'ESP15228, était de 99,3 %, 98,8 % et 99,2 %, respectivement. L'acide bempédoïque ne se distribue pas dans les composants cellulaires du sang.

## Métabolisme

Selon les études *in vitro* sur les interactions métaboliques, l'acide bempédoïque, son métabolite actif et sa forme glucuronide, ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et n'inhibent ni n'induisent celles-ci.

L'acide bempédoïque est également converti de manière réversible en un métabolite pharmacologiquement actif (ESP15228) selon l'activité des aldo-kéto réductases observée *in vitro* dans le foie chez l'humain. Les deux composés sont convertis *in vitro* en glucuroconjugués inactifs par l'UDP-glucuronosyltransférase-2B7 (UGT2B7). L'acide bempédoïque, l'ESP15228 et leur glucuroconjugué respectif ont été détectés dans le plasma; l'acide bempédoïque représente la plus forte proportion (46 %) de l'ASC<sub>0-48h</sub> suivi de son glucuronide (30 %). L'ESP15228 et son glucuronide représentaient respectivement 10 % et 11 % de l'ASC<sub>0-48h</sub> plasmatique.

Le ratio moyen de l'ASC plasmatique métabolite/molécule mère pour l'ESP15228 après l'administration de doses répétées était de 18 % à l'état d'équilibre.

## Élimination

La clairance de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre (CL/F), déterminée à partir d'une analyse pharmacocinétique chez des sujets en bonne santé, a été de 11,2 mL/min après une administration unique quotidienne; la clairance rénale de l'acide bempédoïque sous forme inchangée représentait moins de 2 % de la clairance totale. La demi-vie moyenne (É-T) de l'acide bempédoïque chez l'humain a été de 21,1 (11,4) heures à l'état d'équilibre.

Après l'administration d'une dose orale unique de 240 mg (1,3 fois la dose approuvée recommandée) d'acide bempédoïque marqué au <sup>14</sup>C, 62,1 % de la dose totale (acide bempédoïque et ses métabolites) a été retrouvée dans l'urine, et 25,4 %, dans les fèces. Moins de 5 % de la dose administrée a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et l'urine combinées. La majeure partie de l'acide bempédoïque a été excrétée sous forme de conjugué acylglucuronide de l'acide bempédoïque.

## Populations et états pathologiques particuliers

**Enfants et adolescents :** L'innocuité et l'efficacité de NILEMDO n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

**Personnes âgées :** D'après les analyses pharmacocinétiques de population, une exposition légèrement plus élevée à l'acide bempédoïque (ASC multipliée par 1,26) a été observée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Toutefois, aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été constatée en fonction de l'âge. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

**Sexe :** Selon une analyse pharmacocinétique de population, les sujets de sexe féminin présentaient une exposition à l'acide bempédoïque supérieure à celle des hommes (multiplication par un facteur de 1,4). Toutefois, l'analyse a montré que lorsque les estimations quant à l'exposition étaient ajustées en fonction du poids corporel, les différences entre les sexes disparaissaient. L'exposition à l'acide bempédoïque devrait être relativement plus élevée chez une personne de poids plus faible, quel que soit le sexe.

**Origine ethnique :** Le profil pharmacocinétique de l'acide bempédoïque n'a pas été influencé par la race ou l'origine ethnique.

**Insuffisance hépatique :** Le profil pharmacocinétique d'une dose unique d'acide bempédoïque et de son métabolite (ESP15228) a été étudié chez des patients ayant une fonction hépatique normale ou

une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) (n = 8/groupe). Comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale, la  $C_{max}$  et l'ASC moyennes de l'acide bempédoïque ont respectivement diminué de 11 % et de 22 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, ainsi que de 14 % et de 16 % chez ceux présentant une insuffisance hépatique modérée. Cette diminution ne devrait pas entraîner une baisse de l'efficacité. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire dans les études cliniques menées chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section [4.2 Posologie et administration](#)).

L'acide bempédoïque n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

**Insuffisance rénale :** Le profil pharmacocinétique d'une dose unique d'acide bempédoïque a été étudié chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (n = 6), les sujets présentant une insuffisance rénale légère (n = 5) (DFGe  $\geq 60$ -89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont vu l'ASC de l'acide bempédoïque augmenter par un facteur de 1,5, tandis que les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée (n = 5) (DFGe > 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou grave (n = 5) (DFGe  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC de l'acide bempédoïque a augmenté par un facteur de 2,3 et de 2,4, respectivement.

Le profil pharmacocinétique de l'acide bempédoïque a été évalué dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir des données regroupées de toutes les études cliniques (n = 2261) afin d'évaluer l'influence de la fonction rénale sur l'ASC à l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque, ainsi que dans une étude pharmacocinétique à dose unique menée auprès de sujets présentant différents degrés d'atteinte rénale. Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne à l'acide bempédoïque était 1,4 fois (intervalle de prédiction [IP] à 90 % : 1,3–1,4) plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et 1,9 fois (IP à 90 % : 1,7–2,0) plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)). Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Les données disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave sont limitées et proviennent d'une étude spécifique sur l'insuffisance rénale. Les études cliniques portant sur l'acide bempédoïque ont exclu les patients atteints d'insuffisance rénale grave et ceux atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

**Obésité (poids corporel) :** D'après une analyse pharmacocinétique de population, un poids corporel inférieur à 73 kg (quartile le plus bas du poids corporel) a été associé à une exposition à l'état d'équilibre environ 1,3 fois plus élevée. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en fonction du poids.

## 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C), hors de la portée des enfants.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

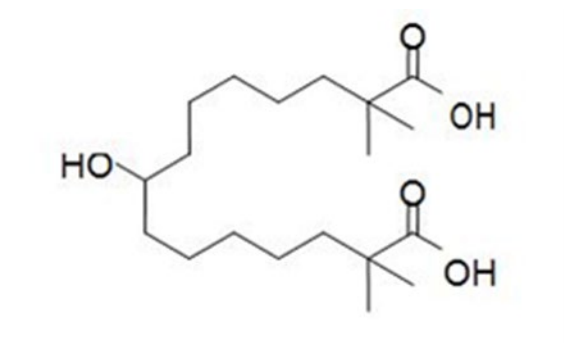
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : acide bempédoïque

Nom chimique : acide 8-hydroxy-2,2,14,14-tétraméthyl-pentadécanedioïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est  $C_{19}H_{36}O_5$ , et la masse moléculaire est de 344,5 grammes par mole.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acide bempédoïque est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre hautement soluble dans l'éthanol, l'isopropanol et un tampon phosphate de pH 8, et insoluble dans l'eau et les solutions aqueuses d'un pH inférieur à 5.

### 14. Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### Prévention des événements cardiovasculaires

L'étude CLEAR OUTCOMES sur les issues cardiovasculaires est une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de 13 970 patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire (MCV) athéroscléreuse établie (70 %), ou à risque élevé de MCV athéroscléreuse (30 %). Les patients atteints d'une MCV établie présentaient des antécédents documentés de coronaropathie, de maladie artérielle périphérique symptomatique et/ou de maladie athéroscléreuse cérébrovasculaire. Les patients sans MCV établie étaient considérés comme à risque élevé de MCV s'ils présentaient au moins l'un des critères suivants : 1) diabète (type 1 ou type 2) chez les femmes de plus de 65 ans ou les hommes 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 des artères coronaires > 400 unités d'Agatston à tout moment dans le passé. Les patients ont été répartis aléatoirement dans un ratio de 1:1 pour recevoir soit NILEMDO à 180 mg par jour (n = 6 992), soit un placebo (n = 6 978), seuls ou en association avec un autre traitement de fond hypolipidémiant, pouvant inclure de très faibles doses de statines. Dans l'ensemble, au moins 95 % des patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès, et moins de 1 % des participants ont été perdus de vue pendant le suivi. La durée médiane du suivi a été de 3,4 ans.

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une MCV ou présentant un risque élevé de MCV**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (É-T)	Sexe
CLEAR OUTCOMES (Étude 1002-043)	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	NILEMDO à 180 mg par voie orale, une fois par jour  Placebo par voie orale, une fois par jour  Durée médiane prévue du traitement d'environ 42 mois	NILEMDO : 6 992  Placebo : 6 978	65,5 (9,0) ans	7 230 (51,8 %) hommes; 6 740 (48,2 %) femmes

É-T = écart-type; MCV = maladie cardiovasculaire.

Au moment de l'inscription à l'étude, l'âge moyen des patients était de 65,5 ans, et 48 % des participants étaient des femmes. Les autres caractéristiques initiales comprenaient : hypertension (85 %), diabète (46 %), prédiabète (42 %), usage actuel du tabac (22 %), DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (21 %) et indice de masse corporelle moyen de 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Le taux initial moyen de C-LDL était de 3,6 mmol/L (139 mg/dL). Au départ, 41 % des patients prenaient au moins un médicament hypolipidémiant, notamment l'ézétimibe (12 %), et de très faibles doses de statines (23 %).

NILEMDO a entraîné une réduction significative de 13 % du risque de survenue des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE-4) constituant le critère d'évaluation principal composite, soit le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou la revascularisation coronarienne, par rapport au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,87 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,79 à 0,96],  $p = 0,004$ ). De plus, il a été associé à une réduction de 15 % du risque de survenue des événements constituant le critère d'évaluation secondaire clé (MACE-3), soit le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal, par rapport au placebo (RRI de 0,85 [IC à 95 % : 0,76 à 0,96],  $p = 0,006$ ). Les résultats pour le critère d'évaluation principal composite étaient généralement constants dans les sous-groupes prédéfinis, y compris selon l'âge, la race, l'origine ethnique, le sexe, la catégorie de C-LDL, l'utilisation de statines, l'utilisation d'ézétimibe et la présence de diabète au départ.

Les résultats pour les critères d'évaluation principal et secondaires clés sont présentés dans le [tableau 7](#) ci-après. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'estimation de l'incidence cumulative du critère d'évaluation principal MACE-4 sont présentées à la [figure 1](#) ci-dessous.

La différence quant à la variation moyenne en pourcentage des taux de C-LDL 6 mois après le début de l'étude entre le groupe NILEMDO et le groupe placebo a été de -20 % (IC à 95 % : -21 % à -19 %). Au fil du temps, la différence s'est amenuisée, avec une réduction moyenne des taux de C-LDL en fonction du temps de -16 %, en faveur de l'acide bempédoïque. Parmi les patients du groupe placebo, 15,6 % ont reçu un hypolipidémiant additionnel comme traitement de fond pendant l'étude, comparativement à

9,4 % des patients du groupe acide bempédoïque. De plus, à un moment ou un autre de l'étude, 4,8 % et 7,2 % des patients des groupes acide bempédoïque et placebo, respectivement, ont reçu une dose de statine d'intensité modérée ou de forte intensité.

**Tableau 7 – Principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude CLEAR OUTCOMES (durée médiane du suivi de 3,4 ans) chez les patients atteints d'une MCV ou présentant un risque élevé de MCV**

Critère d'évaluation	NILEMDO N = 6 992	Placebo N = 6 978	NILEMDO vs placebo
	n (%)	n (%)	RRI <sup>a</sup> (IC à 95 %) Valeur p <sup>b</sup>
<b>Critère d'évaluation principal composite</b>			
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronarienne (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,004
<b>Composantes du critère d'évaluation principal</b>			
Infarctus du myocarde (IM) non fatal	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Revascularisation coronarienne	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 d'origine cardiovasculaire	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
<b>Critères d'évaluation secondaires clés</b>			
Décès d'origine 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) 0,006
Infarctus du myocarde fatal et non fatal	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,002
Revascularisation coronarienne	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,001
Accident vasculaire cérébral fatal et non fatal	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

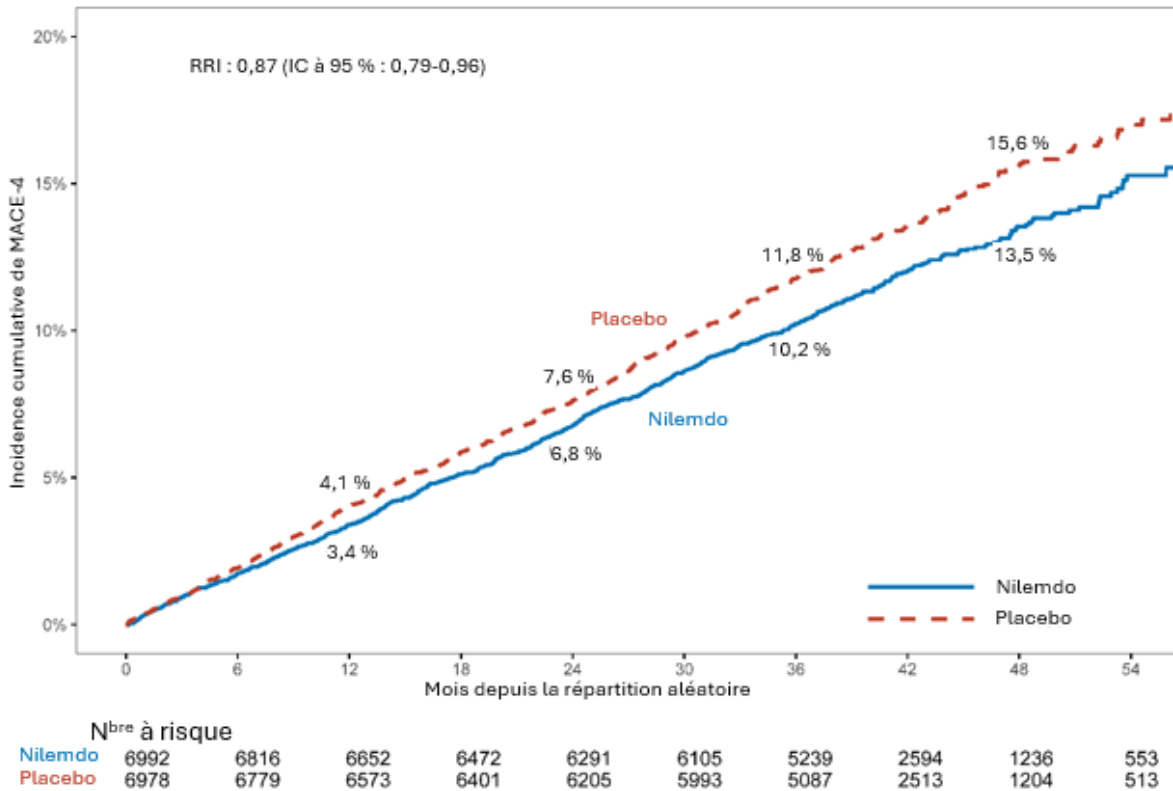
IC = intervalle de confiance; MACE = événement indésirable cardiovasculaire majeur; MCV = maladie cardiovasculaire; NS = non significatif; RRI = rapport des risques instantanés.

<sup>a</sup> Le RRI et l'IC à 95 % correspondant étaient fondés sur un modèle de risques proportionnels de Cox, intégrant le traitement comme variable explicative.

<sup>b</sup> La valeur *p* était fondée sur le test de Mantel-Haenszel.

Remarque : Ce tableau présente également le temps écoulé avant la survenue de chacun des événements indésirables cardiovasculaires majeurs; les patients peuvent être inclus dans plus d'une catégorie.

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier pour le temps écoulé avant la première occurrence de MACE-4**



MACE = événement indésirable cardiovasculaire majeur; RRI = rapport des risques instantanés.

Remarque : Les MACE-4 correspondent au critère d'évaluation principal composite et regroupent le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou la revascularisation coronarienne.

### Hyperlipidémie primaire

L'innocuité et l'efficacité de NILEMDO ont été étudiées dans quatre études multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo sur l'hyperlipidémie primaire, menées auprès de 3 623 patients adultes atteints d'hyperlipidémie, dont 2 425 ont été placés au hasard dans un groupe recevant NILEMDO. Tous les patients ont reçu NILEMDO à 180 mg ou un placebo par voie orale une fois par jour. Le programme de développement clinique de NILEMDO comprenait deux études menées auprès de patients recevant un traitement hypolipidémiant de fond consistant en la dose maximale tolérée d'une statine, avec ou sans traitements hypolipidémians additionnels. Deux

autres études ont été menées chez des patients présentant une intolérance documentée aux statines. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de ces études était la réduction moyenne en pourcentage du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement au placebo.

**Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'hyperlipidémie primaire**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe
1002-040	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et avec groupe parallèle, menée auprès de patients atteints d'hyperlipidémie présentant un risque CV élevé et recevant une statine à la dose maximale tolérée et stable ± autre TH	NILEMDO à 180 mg par voie orale 1 f.p.j.  Placebo par voie orale 1 f.p.j.  52 semaines	NILEMDO : 1 488  Placebo : 742	66,1 ans	1 628 (73,0 %) hommes, 602 (27,0 %) femmes
1002-047	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et avec groupe parallèle, menée auprès de patients atteints d'hyperlipidémie présentant un risque CV élevé et recevant une statine à la dose maximale tolérée et stable ± autre TH	NILEMDO à 180 mg par voie orale 1 f.p.j.  Placebo par voie orale 1 f.p.j.  52 semaines	NILEMDO : 522  Placebo : 257	64,3 ans	496 (63,7 %) hommes, 283 (36,3 %) femmes

1002-046	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et avec groupe parallèle, menée auprès de patients présentant une intolérance aux statines et un taux élevé de C-LDL	NILEMDO à 180 mg par voie orale 1 f.p.j.  Placebo par voie orale 1 f.p.j.  24 semaines	NILEMDO : 234  Placebo : 111	65,2 ans	151 (43,8 %) hommes, 194 (56,2 %) femmes
1002-048	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et avec groupe parallèle, menée auprès de patients présentant un taux élevé de C-LDL	NILEMDO à 180 mg par voie orale 1 f.p.j.  Placebo par voie orale 1 f.p.j.  12 semaines	NILEMDO : 181  Placebo : 88	63,8 ans	104 (38,7 %) hommes, 165 (61,3 %) femmes

CV = cardiovasculaire; f.p.j. = fois par jour; TH = traitement hypolipidémiant.

L'étude 1002-040 est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 52 semaines, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de NILEMDO chez des patients atteints d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte. L'efficacité de NILEMDO a été évaluée à la semaine 12. L'étude regroupait 2 230 patients répartis aléatoirement selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit NILEMDO (n = 1 488), soit un placebo (n = 742) en appoint à la dose maximale tolérée d'un traitement hypolipidémiant par une statine (pour inclure les schémas autres que ceux unquotidiens ou à très faibles doses) pris seul ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants. Les patients recevant une dose de simvastatine de 40 mg par jour ou plus, ainsi que ceux traités par des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), ont été exclus de l'étude.

Dans l'ensemble, l'âge moyen au départ était de 66 ans; 61 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 27 % étaient des femmes, 96 % étaient de race blanche, 3 %, de race noire et 1 %, d'origine asiatique. Le taux initial moyen de C-LDL était de 2,7 mmol/L (103,2 mg/dL). Au moment de la répartition aléatoire, tous les patients recevaient un traitement par une statine, dont 50 % une statine de forte intensité.

NILEMDO a entraîné une réduction significative de 18 % du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ). Une proportion significativement plus élevée de patients a atteint un taux de C-LDL  $< 1,81$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) dans le groupe NILEMDO (32 %) par

rapport au groupe placebo (9 %) ( $p < 0,001$ ). NILEMDO a également réduit les taux de cholestérol non-HDL et d'apo B, ainsi que le cholestérol total.

L'étude 1002-047 est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines, menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte. L'efficacité de NILEMDO a été évaluée à la semaine 12. L'étude regroupait 779 patients répartis au hasard selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit NILEMDO ( $n = 522$ ), soit un placebo ( $n = 257$ ) en appoint à la dose maximale tolérée d'un traitement hypolipidémiant par une statine (pour inclure les schémas autres que ceux unquotidiens ou à très faibles doses) pris seul ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants. Les patients recevant une dose de simvastatine de 40 mg par jour ou plus ont été exclus de l'étude.

Dans l'ensemble, l'âge moyen au départ était de 64 ans; 51 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 36 % étaient des femmes, 94 % étaient de race blanche, 5 %, de race noire et 1 %, d'origine asiatique. Le taux initial moyen de C-LDL était de 3,1 mmol/L (120,4 mg/dL). Au moment de la répartition aléatoire, 91 % des patients recevaient un traitement par une statine, dont 53 % une statine de forte intensité. L'acide bempédoïque a entraîné une réduction significative de 17 % du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ). NILEMDO a également réduit de façon significative les taux de cholestérol non-HDL et d'apo B, ainsi que le cholestérol total.

**Tableau 9 – Efficacité de NILEMDO à la semaine 12 comme traitement d'appoint dans les études 1002-040 et 1002-047 chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte**

	Étude 1002-040 (N = 2 230)		Valeur $p$	Étude 1002-047 (N = 779)		Valeur $p$
	NILEMDO $n = 1 488$	Placebo $n = 742$		NILEMDO $n = 522$	Placebo $n = 257$	
<b>Critère d'évaluation principal</b>						
C-LDL <sup>a</sup>	-16,5 %	1,6 %	$p < 0,001$	-15,1 %	2,4 %	$p < 0,001$
<b>Critères d'évaluation secondaires</b>						
Cholestérol non-HDL <sup>a</sup>	-11,9 %	1,5 %	$p < 0,001$	-10,8 %	2,3 %	$p < 0,001$
Apo B <sup>a</sup>	-8,6 %	3,3 %	$p < 0,001$	-9,3 %	3,7 %	$p < 0,001$
CT <sup>a</sup>	-10,3 %	0,8 %	$p < 0,001$	-9,9 %	1,3 %	$p < 0,001$

apo B = apolipoprotéine B; C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CT = cholestérol total; MMC = méthode des moindres carrés.

<sup>a</sup> La variation en pourcentage par rapport à la valeur de départ a été analysée à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA), en utilisant le traitement et les strates de randomisation comme facteurs ainsi que le paramètre lipidique de départ comme covariable.

L'étude 1002-046 est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines, visant à évaluer l'efficacité de NILEMDO par rapport au placebo chez des patients atteints d'hyperlipidémie primaire présentant un taux élevé de C-LDL et une intolérance aux statines, ou incapables de tolérer deux statines ou plus, dont l'une à la dose la plus

faible. Les patients capables de tolérer une dose inférieure à la dose initiale approuvée d'une statine pouvaient maintenir cette dose pendant l'étude. L'efficacité de NILEMDO a été évaluée à la semaine 12. L'étude regroupait 345 patients répartis au hasard selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit NILEMDO (n = 234), soit un placebo (n = 111) pendant 24 semaines. Au moment de la répartition aléatoire, 8 % des patients traités par NILEMDO vs 10 % de ceux recevant le placebo prenaient une statine à une dose inférieure à la dose approuvée la plus faible, et 36 % des patients traités par NILEMDO vs 30 % de ceux recevant le placebo prenaient d'autres traitements hypolipidémiants autres que des statines.

Dans l'ensemble, l'âge moyen au départ était de 65 ans; 58 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 56 % étaient des femmes, 89 % étaient de race blanche, 8 %, de race noire et 2 %, d'origine asiatique. Le taux initial moyen de C-LDL était de 4,1 mmol/L (157,6 mg/dL).

NILEMDO a réduit de façon significative le taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ; voir le [tableau 10](#) ci-après). NILEMDO a également réduit significativement les taux de cholestérol non-HDL et d'apo B, ainsi que le cholestérol total.

Dans l'étude 1002-046, 133 patients du groupe NILEMDO et 67 du groupe placebo ne recevaient pas de traitement de fond hypolipidémiant. La différence entre NILEMDO et le placebo quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 a été de -22,1 % (IC à 95 % : -26,8 à -17,4).

L'étude 1002-048 est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines, menée chez des patients atteints d'hyperlipidémie primaire. Elle visait à évaluer l'efficacité de NILEMDO, comparativement à un placebo, à réduire le taux de C-LDL lors d'une administration en association avec l'ézétimibe à des patients ayant un taux élevé de C-LDL qui présentaient des antécédents d'intolérance aux statines et qui n'étaient pas capables de tolérer plus que la plus faible dose initiale approuvée d'une statine. L'étude comprenait 269 patients répartis au hasard selon un ratio 2:1 pour recevoir soit NILEMDO (n = 181), soit le placebo (n = 88), en appoint à l'ézétimibe à 10 mg par jour pendant 12 semaines.

Dans l'ensemble, l'âge moyen au départ était de 64 ans; 55 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 61 % étaient des femmes, 89 % étaient de race blanche, 8 %, de race noire et 2 %, d'origine asiatique. Le taux initial moyen de C-LDL était de 3,3 mmol/L (127,6 mg/dL). Au moment de la répartition aléatoire, 33 % des patients traités par NILEMDO et 28 % de ceux recevant le placebo prenaient une statine à une dose inférieure ou égale à la dose approuvée la plus faible.

NILEMDO a réduit de façon significative le taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12, comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ; voir le [tableau 10](#) ci-après). NILEMDO a également réduit significativement les taux de cholestérol non-HDL et d'apo B, ainsi que le cholestérol total.

**Tableau 10 – Efficacité de NILEMDO à la semaine 12 dans les études 1002-046 et 1002-048 chez des patients atteints d’hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte et présentant une intolérance aux statines**

	Étude 1002-046 (N = 345)		Valeur <i>p</i>	Étude 1002-048 (N = 269)		Valeur <i>p</i>
	NILEMDO n = 234	Placebo n = 111		NILEMDO n = 181	Placebo n = 88	
<b>Critère d’évaluation principal</b>						
C-LDL <sup>a</sup>	-22,6 %	-1,2 %	<i>p</i> < 0,001	-23,5 %	5,0 %	<i>p</i> < 0,001
<b>Critères d’évaluation secondaires</b>						
Cholestérol non-HDL <sup>a</sup>	-18,1 %	-0,1 %	<i>p</i> < 0,001	-18,4 %	5,2 %	<i>p</i> < 0,001
Apo B <sup>a</sup>	-14,7 %	0,3 %	<i>p</i> < 0,001	-14,6 %	4,7 %	<i>p</i> < 0,001
CT <sup>a</sup>	-15,4 %	-0,6 %	<i>p</i> < 0,001	-15,1 %	2,9 %	<i>p</i> < 0,001

apo B = apolipoprotéine B; C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CT = cholestérol total.

Statines utilisées pour le traitement de fond (1002-046) : atorvastatine, simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine.

Statines utilisées pour le traitement de fond (1002-048) : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine.

<sup>a</sup> La variation en pourcentage par rapport à la valeur de départ a été analysée à l’aide d’une analyse de covariance (ANCOVA), en utilisant le traitement et les strates de randomisation comme facteurs ainsi que le paramètre lipidique de départ comme covariable.

## 15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit médicamenteux.

## 16. Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

Une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire ont été observées chez les rats uniquement à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour, soit environ 4 fois l’exposition chez l’humain à la dose de 180 mg, lesquelles ont été partiellement réversibles après 1 mois de récupération. Des modifications réversibles et non délétères des résultats aux analyses de laboratoire, évoquant ces effets hépatiques (notamment une diminution du nombre de globules rouges et des paramètres de la coagulation, ainsi qu’une augmentation de l’azote uréique et de la créatinine), ont été observées chez les rats et les singes à des doses tolérées. La dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les études à long terme était de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 60 mg/kg/jour chez le singe, correspondant respectivement à des expositions inférieures à l’exposition humaine à la dose de 180 mg chez le rat et environ 13 fois supérieures à l’exposition humaine à la dose de 180 mg chez le singe.

## Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans, des rats Wistar ont reçu par voie orale des doses d'acide bempédoïque de 3, 10 et 30 mg/kg/jour. Une augmentation significative de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires, des tumeurs folliculaires de la thyroïde et des adénomes des cellules des îlots pancréatiques combinés avec des carcinomes a été observée chez les rats mâles, comparativement aux témoins, à la dose de 30 mg/kg/jour, soit une exposition équivalente à l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg (sur la base de l'ASC totale). De plus, à la même dose (30 mg/kg/jour), une incidence plus élevée d'astrocytomes cérébraux a été observée, comparativement aux témoins; cette augmentation n'a toutefois pas été considérée comme statistiquement significative.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez la souris, des souris CD-1 ont reçu par voie orale des doses d'acide bempédoïque de 25, 75 et 150 mg/kg/jour. Des augmentations de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires liées à l'acide bempédoïque ont été observées à des doses  $\geq 75$  mg/kg/jour, soit environ 6 fois l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg (sur la base de l'ASC totale).

Les observations concernant les tumeurs du foie et de la thyroïde sont compatibles avec une activation du récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\alpha$ ), qui est spécifique des rongeurs; par conséquent, ces tumeurs ne sont pas considérées comme présentant un risque chez l'humain. On ne sait pas si les observations concernant les tumeurs des cellules des îlots pancréatiques et du cerveau sont pertinentes chez l'humain.

## Génotoxicité

La batterie standard de tests de génotoxicité n'a mis en évidence aucun potentiel mutagène ni clastogène de l'acide bempédoïque. Les résultats se sont révélés négatifs pour la mutagénicité selon un test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) et la clastogénicité selon un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains réalisé *in vitro*. Le potentiel génotoxique de l'acide bempédoïque s'est également révélé négatif dans le test *in vivo* du micronoyau chez la souris, le test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat et le test *in vivo* des comètes dans le foie de rat.

## Toxicité pour la reproduction et le développement

Des lapines gestantes ayant reçu de l'acide bempédoïque à des doses de 20, 50 et 80 mg/kg/jour pendant l'organogenèse (des jours 6 à 18 de la gestation) ont présenté une diminution du poids corporel moyen et de la consommation alimentaire à la dose de 80 mg/kg/jour. L'acide bempédoïque ne s'est pas révélé tératogène ni toxique pour les embryons ou les fœtus chez les lapines gestantes à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour, soit environ 12 fois l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg.

Des rates gestantes ayant reçu de l'acide bempédoïque à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/jour pendant l'organogenèse (des jours 6 à 17 de la gestation) ont présenté une diminution du nombre de fœtus viables et une réduction du poids corporel fœtal aux doses  $\geq 30$  mg/kg/jour, soit environ 4 fois l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg. Une incidence accrue d'anomalies squelettiques fœtales (omoplates et côtes incurvées) a été observée, et ce, de façon proportionnelle à la dose à toutes les doses testées, à des expositions inférieures à l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal, des rates gestantes ayant reçu de l'acide bempédoïque à des doses de 5, 10, 20 et 30 mg/kg/jour pendant toute la gestation et la lactation (du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation) ont présenté des effets indésirables aux doses  $\geq 20$  mg/kg/jour, ainsi qu'une diminution du nombre de ratons vivants, de la survie, de la croissance et des capacités d'apprentissage et de mémoire des ratons aux doses  $\geq 10$  mg/kg/jour. Les expositions maternelles à la dose de 10 mg/kg/jour étaient inférieures à celle chez l'humain à la dose de 180 mg.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryofœtal précoce chez le rat, l'acide bempédoïque a été administré à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/jour. Les mâles ont été traités pendant 28 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation. L'administration d'acide bempédoïque aux femelles a entraîné des modifications du cycle œstral, ainsi qu'une diminution du nombre de corps jaunes et d'implantations à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour, soit 4 fois l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été détecté; une diminution significative du nombre de spermatozoïdes (16 %) a toutefois été observée à la dose de 60 mg/kg/jour, soit 6 fois l'exposition générale chez l'humain à la dose de 180 mg.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr NILEMDO

#### Comprimés d'acide bempédoïque

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **NILEMDO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NILEMDO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert NILEMDO :

NILEMDO est utilisé chez les adultes atteints d'hyperlipidémie (taux sanguins élevés de cholestérol), en association avec les traitements suivants, afin d'abaisser les taux sanguins de cholestérol :

- statines, ézétimibe et/ou inhibiteurs de la PCSK9 (d'autres types de médicaments utilisés pour réduire le cholestérol sanguin); ou
- seul ou en association avec l'ézétimibe et/ou les inhibiteurs de la PCSK9, lorsque cela est approprié, chez les patients qui ne tolèrent pas les statines ou chez qui ces dernières ne sont pas indiquées.

NILEMDO est également utilisé avec des statines, selon la tolérance, ou en association avec l'ézétimibe et/ou les inhibiteurs de la PCSK9, lorsque cela est approprié, chez les adultes qui présentent un risque élevé de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, afin de réduire le risque :

- de crise cardiaque,
- d'accident vasculaire cérébral,
- de décès en raison d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral, et
- de devoir subir une intervention de revascularisation coronarienne. Cette intervention médicale est utilisée pour traiter les artères gravement obstruées par l'accumulation de plaque causée par des taux sanguins élevés de cholestérol.

#### Comment fonctionne NILEMDO :

NILEMDO appartient à une classe de médicaments connue sous le nom de « régulateurs du métabolisme des lipides ». Il contient de l'acide bempédoïque comme ingrédient médicinal, lequel est inactif jusqu'à ce qu'il pénètre dans le foie, où il est transformé en sa forme active. NILEMDO diminue la production de cholestérol (un type de gras) dans le foie et augmente l'élimination du cholestérol LDL (le mauvais cholestérol) de la circulation sanguine en bloquant une enzyme nécessaire à la production du cholestérol. Ces effets contribuent à réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.

**Les ingrédients de NILEMDO sont :**

Ingrédient médicamenteux : acide bempédoïque

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

**NILEMDO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés : 180 mg.

**N'utilisez pas NILEMDO dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à l'acide bempédoïque ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de NILEMDO.
- Vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- Vous allaitez.
- Vous prenez plus de 40 mg de simvastatine par jour (un autre médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser NILEMDO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez déjà souffert de la goutte ou êtes sujet à ce trouble,
- si vous souffrez d'un problème rénal grave,
- si vous avez un problème grave au foie,
- si vous prenez d'autres médicaments,
- si vous êtes en mesure de tomber enceinte et n'utilisez pas de méthode de contraception efficace, ou si vous prévoyez devenir enceinte.

**Autres mises en garde :**

**Hyperuricémie** (taux élevé d'acide urique dans le sang) : NILEMDO peut causer une hyperuricémie, ou aggraver une hyperuricémie préexistante. Cela peut entraîner la goutte.

**Troubles musculaires** : Lorsqu'il est pris conjointement avec une statine (un autre médicament utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie), NILEMDO peut provoquer de graves troubles musculaires. Ceux-ci peuvent être accompagnés de problèmes rénaux et entraîner la mort. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez une faiblesse, des courbatures, une sensibilité ou une douleur musculaire intense pendant le traitement par NILEMDO.

### **Contraception (chez les femmes) :**

Si vous êtes une femme en mesure de concevoir :

- votre professionnel de la santé vous demandera de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par NILEMDO, afin de confirmer que vous n'êtes pas enceinte;
- vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par NILEMDO.

Si vous prévoyez devenir enceinte, informez-en votre professionnel de la santé. Le traitement par NILEMDO doit être interrompu avant que vous cessiez d'utiliser votre méthode de contraception.

### **Grossesse :**

- **Ne prenez pas** NILEMDO pendant la grossesse. Ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par NILEMDO, cessez de prendre le médicament et informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Étude sur l'innocuité pendant la grossesse** : des données sont recueillies auprès des patientes qui ont été exposées à NILEMDO pendant la grossesse, afin de relever les effets de l'exposition à NILEMDO sur les femmes enceintes et leurs enfants. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir plus d'informations.

**Allaitement** : On ne sait pas si NILEMDO passe dans le lait maternel et peut causer du tort à un bébé allaité. C'est pourquoi vous **ne** devez **pas** prendre NILEMDO pendant l'allaitement. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez NILEMDO.

**Examens et analyses** : Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang avant le traitement par NILEMDO et/ou régulièrement pendant le traitement. Ces analyses visent à vérifier si votre foie et vos muscles fonctionnent correctement et à mesurer le taux d'acide urique dans votre sang.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

### **Interactions médicamenteuses graves :**

Les interactions médicamenteuses graves avec NILEMDO comprennent :

- Doses supérieures à 40 mg de simvastatine.

### **Les produits suivants pourraient également interagir avec NILEMDO :**

- Médicaments de la classe des statines utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie (p. ex. atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)
- Bosentan, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire
- Glécaprévir et voxilaprévir, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C

### Comment utiliser NILEMDO :

- Prenez toujours NILEMDO exactement comme l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Avalez le comprimé entier, avec ou sans nourriture.

### Dose habituelle :

La dose habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé (180 mg) par jour.

### Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de NILEMDO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la plus tard dans la journée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant. **Ne prenez pas deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.**

### Effets secondaires possibles de l'utilisation de NILEMDO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez NILEMDO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles de NILEMDO comprennent :

- perte de poids

### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
<b>Hyperuricémie</b> (augmentation du taux sanguin d'acide urique) : possibilité de rougeurs, d'enflure, de chaleur et de douleur au niveau des articulations (signes de goutte)		X	
<b>Inconnue</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		X	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Réactions allergiques</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

- Conservez le médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur NILEMDO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant ([www.Nilemdo.ca](http://www.Nilemdo.ca)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-833-266-3423.

Le présent feuillet a été rédigé par HLS Therapeutics Inc.

Date d'approbation : 2025-11-14