

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nilemdo 180 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина (bempedoic acid).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка 180 mg съдържа 28,5 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, овална, филмирана таблетка с приблизителни размери 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm, с вдлъбнато релефно означение „180“ от едната страна и „ESP“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Nilemdo е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия като допълнение към хранителния режим:

- в комбинация със статин или статин с други липидопонижаващи средства при пациенти, които не могат да постигнат прицелните нива на холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) с максимално поносимата доза статин (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.4), или
- самостоятелно или в комбинация с други липидопонижаващи терапии при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин.

Сърдечносъдово заболяване

Nilemdo е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или при наличие на висок риск за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C като допълнение към коригирането на други рискови фактори:

- при пациенти на максималната поносима доза статин със или без езетимиб или
- самостоятелно или в комбинация с езетимиб при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин.

За резултатите от проучванията по отношение на ефектите върху LDL-C, сърдечносъдовите събития и проучваните популации вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Nilemdo е една филмирана таблетка от 180 mg, приемана веднъж дневно.

Съпътстваща терапия със симвастатин

При едновременното приложение на Nilemdo със симвастатин дозата симвастатин трябва да бъде ограничена до 20 mg дневно (или 40 mg дневно при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечносъдови усложнения, които не са постигнали прицелните нива при лечението с по-ниски дози, и когато се очаква ползите да надвишат потенциалните рискове) (вж. точка 4.4 и 4.5).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Има ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (определена като изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) на диализа (вж. точка 5.2). При тези пациенти може да има основания за допълнително наблюдение на нежеланите реакции при приложение на Nilemdo (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е необходимо периодично да се провеждат чернодробни функционални изследвания (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Nilemdo при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Всяка филмирана таблетка трябва да се приема перорално със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Съпътстваща употреба със симвастатин > 40 mg дневно (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциален риск от миопатия при съпътстваща употреба на статини

Бемпедоевата киселина повишава плазмените концентрации на статините (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи Nilemdo като допълнителна терапия към статин, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с използването на високи дози статини. Статините

понякога причиняват миопатия. В редки случаи миопатията може да се прояви като рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност вследствие миоглобинурия и може да доведе до летален изход. Всички пациенти, приемащи Nilemdo в допълнение към статин, трябва да бъдат информирани за потенциалния повишен риск от миопатия и да получат указания да съобщават своевременно всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Ако се появят такива симптоми, докато даден пациент се лекува с Nilemdo и статин, трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на същия статин или алтернативен статин, или прекратяване на употребата на Nilemdo и започване на алтернативна липидопонижаваща терапия при стриктно проследяване на нивата на липидите и нежеланите реакции. Ако миопатията се потвърди от ниво на креатинфосфокиназа (CPK) $> 10\times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), приемът на Nilemdo и всеки статин, който пациентът приема съпътстващо, трябва да бъде незабавно прекратен.

При прием на бемпедоева киселина и фонова терапия със симвастатин 40 mg рядко се съобщава за миозит с ниво на CPK $> 10\times$ ULN. При прием на Nilemdo не трябва да се използват дози симвастатин > 40 mg (вж. точка 4.2 и 4.3).

Съпътстваща употреба на фибрати

Съпътстващото приложение на фибрати с бемпедоева киселина води до повишаване на триглицеридите и понижаване на холестерола с висока плътност (HDL-C) при някои пациенти в клинични проучвания и от постмаркетингови съобщения. Холестеролът с висока плътност и триглицеридите трябва да се наблюдават (вж. точка 4.5).

Повишени серумни нива на пикочната киселина

Бемпедоевата киселина може да повиши серумните нива на пикочната киселина поради инхибиране на реналния тубуларен OAT2 и може да предизвика или да обостри хиперурикемия и да ускори появата на подагра при пациенти с анамнеза за подагра или предразположени към подагра (вж. точка 4.8). Лечението с Nilemdo трябва да бъде прекратено, ако се появи хиперурикемия, придружена от симптоми на подагра.

Повишени чернодробни ензими

При клинични изпитвания се съобщава повишение от $> 3\times$ ULN на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) при използване на бемпедоева киселина. Тези повишения са асимптоматични и не са свързани с повишения $\geq 2\times$ ULN на билирубина или с холестаза, а стойностите се връщат до изходното ниво в хода на лечението или след прекратяване на терапията. В началото на терапията трябва да се проведат чернодробни функционални изследвания. Лечението с Nilemdo следва да бъде прекратено, ако повишението на трансаминазите от $> 3\times$ ULN продължава (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Има ограничен опит с бемпедоева киселина при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (определена като $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) и при пациентите с ESRD на диализа (вж. точка 5.2). При тези пациенти може да има основания за допълнително наблюдение на нежеланите реакции при прилагането на Nilemdo.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) (вж. точка 5.2). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане трябва да се имат предвид периодични чернодробни функционални изследвания.

Мерки за контрацепция при жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение при жени с детероден потенциал трябва да бъдат дадени подходящи съвети относно ефективни методи за контрацепция и да се започне ефективна контрацепция.

Пациентките, приемащи перорални контрацептиви на основата на естроген, трябва да бъдат информирани относно възможна загуба на ефективност поради диария и/или повръщане.

Пациентките трябва да бъдат посъветвани незабавно да се свържат със своя лекар и да преустановят лечението, ако планират бременност или ако забременеят (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Nilemdo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 180 mg филмирана таблетка (дневна доза), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху бемпедоевата киселина

Лекарствени взаимодействия, медицирани от транспортери

In vitro проучванията за лекарствени взаимодействия предполагат, че бемпедоевата киселина, както и нейният активен метаболит и глюкуронид, не са субстрати на често охарактеризираните транспортери на лекарствени вещества с изключение на глюкуронида на бемпедоевата киселина, който е субстрат на ОАТ3.

Пробенецид

Пробенецид, който е инхибитор на глюкуронидната конюгация, е проучен с цел оценка на потенциалното въздействие на тези инхибитори върху фармакокинетиката на бемпедоевата киселина. Приложението на бемпедоева киселина в дози 180 mg с пробенецид в стационарно състояние води до 1,7-кратно повишение на площта под кривата (AUC) на бемпедоевата киселина и 1,9-кратно повишение на AUC на активния метаболит на бемпедоевата киселина (ESP15228). Тези повишения не са клинично значими и не оказват влияние върху препоръките за прилагане.

Ефекти на бемпедоевата киселина върху други лекарствени продукти

Статини

В клинични изпитвания са оценени фармакокинетичните взаимодействия между 180 mg бемпедоева киселина и 40 mg симвастатин, 80 mg аторвастатин, 80 mg правастатин и 40 mg розувастатин. Прилагането на единична доза симвастатин 40 mg със 180 mg бемпедоева киселина в стационарно състояние води до 2-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина. Наблюдавани са повишения от 1,4 пъти до 1,5 пъти при AUC на аторвастатин, правастатин и розувастатин (прилагани като единични дози) и/или техните основни метаболити при едновременно приложение със 180 mg бемпедоева киселина. Повисоки повишения са наблюдавани, когато тези статини се прилагат едновременно със супратерапевтична доза 240 mg бемпедоева киселина (вж. точка 4.4).

Лекарствени взаимодействия, медицирани от транспортери

Бемпедоевата киселина и нейният глюкуронид инхибират слабо ОАТР1В1 и ОАТР1В3 при клинично значими концентрации. Едновременното приложение на бемпедоева киселина с лекарствени продукти, които са субстрати на ОАТР1В1 или ОАТР1В3 (т.е. бозентан, фимасартан, асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир и статини като аторвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и симвастатин [вж.

точка 4.4)], може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти.

Бемпедоевата киселина инхибира OAT2 *in vitro*, което може да бъде механизмът, отговорен за слабите повишения на серумния креатинин и пикочната киселина (вж. точка 4.8). Инхибирането на OAT2 от бемпедоевата киселина може също така потенциално да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на OAT2. Бемпедоевата киселина може също така да инхибира слабо OAT3 при клинично значими концентрации.

Езетимиб

AUC и максималната серумна концентрация (C_{max}) на общия езетимиб (езетимиб и неговия глюкуронид) и глюкуронида на езетимиб нарастват съответно приблизително 1,6- и 1,8-кратно, когато се приема единична доза езетимиб с бемпедоева киселина в стационарно състояние. Това повишение вероятно се дължи на инхибирането на OATP1B1 от бемпедоевата киселина, което води до намаляване на ъптейка в черния дроб и последващо намалено елиминиране на глюкуронида на езетимиб. Повишенията на AUC и C_{max} на езетимиб са по-малко от 20%. Тези повишения не са клинично значими и не оказват влияние върху препоръките за прилагане.

Фибрати

Съпътстващото приложение на фибрати с бемпедоева киселина води до повишаване на триглицеридите и понижаване на HDL-C при някои пациенти в клинични проучвания и от постмаркетингови съобщения. При преустановяване на терапията с бемпедоева киселина или фибрати се наблюдава обратимост както на повишените триглицериди, така и на понижените нива на HDL-C.

Нивата на триглицеридите и HDL-C трябва да се наблюдават на четири седмици и периодично след това, когато бемпедоева киселина се използва съпътстващо с фибрати (вж. точка 4.4). Ако се установи клинично значимо повишение на триглицеридите или понижение на нивата на HDL-C, лечението с бемпедоева киселина или фибрати трябва да бъде преустановено въз основа на клинична преценка. Нивата на триглицеридите и HDL-C трябва да се наблюдават, докато се върнат до изходните нива.

При пациенти със съпътстващо приложение на бемпедоева киселина и фибрати се наблюдава повишение на честотата на анемия и хиперурикемия (вж. точка 4.8).

Други проучени взаимодействия

Бемпедоевата киселина не оказва въздействие върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на метформин или върху фармакокинетиката на пероралния контрацептив норетиндрон/етинил естрадиол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Nilemdo е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Липсват или има ограничени данни от употребата на бемпедоева киселина при бременни жени. Проучванията при животни с бемпедоева киселина показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Тъй като бемпедоевата киселина понижава синтеза на холестерол и вероятно синтеза на други производни на холестерола, необходими за нормалното фетално развитие, Nilemdo може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Приемът на Nilemdo трябва да бъде прекратен преди зачеването или веднага след планиране или установяване на бременността (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Кърмене

Бемпедоевата киселина и нейните активни метаболити се екскретират в кърмата в много малки количества (средна относителна доза при кърмачето (mean relative infant dose, RID) приблизително 0,5% за бемпедоевата киселина), ето защо при терапевтични дози Nilemdo не се очакват въздействия върху кърмените новородени/кармачетата (вж. точка 5.2).

Може да се обмисли употребата на Nilemdo в периода на кърмене, като се прецени ползата от кърменето за детето спрямо ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Nilemdo върху фертилитета при хора. Въз основа на проучванията при животни не се очаква въздействие върху репродукцията или фертилитета на Nilemdo (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nilemdo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции на бемпедоева киселина по време на основните изпитвания са хиперурикемия (3,8%), болки в крайниците (3,1%), анемия (2,5%) и подагра (1,4%). В сравнение с плацебо повече пациенти, приемащи бемпедоева киселина, преустановяват терапията поради мускулни спазми (0,7% спрямо 0,3%), диария (0,5% спрямо < 0,1%), болка в крайниците (0,4% спрямо 0) и гадене (0,3% спрямо 0,2%), въпреки че разликите между бемпедоева киселина и плацебо не са значими.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при бемпедоева киселина, на базата на честотата от проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия и коригираната за експозиция честота от проучването CLEAR Outcomes, са представени по системо-органен клас и честота в Таблица 1.

Честотите се определят по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции	Категории по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия ^a	Чести
	Понижено ниво на хемоглобин	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Подагра	Чести
	Хиперурикемия ^{a,б}	Чести
	Намалено тегло ^б	Нечести
	Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести

Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
	Повишени функционални чернодробни показатели	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Понижена скорост на гломерулна филтрация	Чести
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести
	Повишена урея в кръвта	Нечести

- а. Вижте точка 4.5.
- б. Хиперурикемията включва хиперурикемия и повишена пикочна киселина в кръвта
- в. (проучване CLEAR Outcomes) Намаляване на теглото се наблюдава само при пациенти с индекс на телесната маса (body mass index, BMI) на изходното ниво $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, със средно намаляване на телесното тегло - 2,28 kg на месец 36. Средното намаляване на телесното тегло е $\leq 0,5 \text{ kg}$ при пациенти с BMI на изходното ниво от 25 до $<30 \text{ kg/m}^2$. Бемпедоевата киселина не се асоциира със средна промяна на телесното тегло при пациенти с BMI на изходното ниво $<25 \text{ kg/m}^2$

Описание на избрани нежелани реакции

Повишения на чернодробните ензими

При употребата на бемпедоева киселина се съобщават повишения на серумните трансаминази (AST и/или ALT). В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия честотата на повишаване ($\geq 3 \times \text{ULN}$) на нивата на чернодробните трансаминази е 0,7% при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, и 0,3% за плацебо. В проучването CLEAR Outcomes случаите на повишаване $\geq 3 \times \text{ULN}$ на нивата на чернодробните трансаминази също възникват по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина (1,6%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (1,0%). Повишението на трансаминазите не е свързано с други данни за чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Повишени серумни нива на пикочна киселина

Повишения на серумната пикочна киселина се наблюдават в клинични изпитвания с бемпедоева киселина, вероятно в резултат от инхибиране на реналния тубуларен OAT2 (вж. точка 4.5). В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия средно повишение от 47,6 микромола/l (0,8 mg/dl) на пикочната киселина в сравнение с изходната стойност се наблюдава при приложение на бемпедоева киселина на седмица 12. Повишението на серумната пикочна киселина обикновено възниква в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия подагра се съобщава при 1,4% от пациентите, лекувани с бемпедоева киселина, и при 0,4% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). В проучването CLEAR Outcomes средно повишение с 47,6 микромола/l (0,8 mg/dl) на пикочната киселина в сравнение с изходната стойност се наблюдава при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, на месец 3 и подагра също се съобщава по-често при пациентите, лекувани с бемпедоева киселина (3,1%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (2,1%). И в двете терапевтични групи има по-голяма вероятност пациентите, съобщили за подагра, да имат анамнеза за подагра и/или изходни стойности на пикочна киселина над ULN. При пациенти, лекувани съпътстващо с бемпедоева киселина и фибрат, се наблюдава увеличение на честотата на хиперурикемия. В проучването CLEAR Outcomes хиперурикемия се съобщава по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, които са приемали фибрат на изходното ниво (19,5%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (10,4%), вижте точка 4.5. Не е наблюдавано увеличение на честотата на подагра при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, приемали фибрат на изходното ниво (1,1%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (3,2%).

Ефекти върху серумния креатинин и урейния азот в кръвта

Доказано е, че бемпедоевата киселина повишава серумния креатинин и урейния азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN). В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия средно повишение от 4,4 микромола/l (0,05 mg/dl) на серумния креатинин и средно повишение от

0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) на BUN в сравнение с изходната стойност се наблюдава при прилагането на бемпедоева киселина на седмица 12. Повишението на серумния креатинин и BUN обикновено настъпва в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. Подобни средни повишения на серумния креатинин (5,8 микромола/l (0,066 mg/dl)) и BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) се наблюдават с бемпедоева киселина в проучването CLEAR Outcomes.

Наблюдаваните повишения на серумния креатинин може да бъдат свързани с инхибирането от бемпедоевата киселина на OAT2-зависимата бъбречна тубулна секреция на креатинин (вж. точка 4.5), представляващо взаимодействие от типа лекарство-ендогенен субстрат, и не показва влошаване на бъбречната функция. Този ефект трябва да се вземе предвид при тълкуването на промените в изчисления креатининов клирънс при пациентите, които са на терапия с Nilemdo, особено при пациенти със заболявания или такива, приемащи лекарствени продукти, които изискват проследяване на изчисления креатининов клирънс.

Понижено ниво на хемоглобин

Понижения на нивото на хемоглобина се наблюдават в клинични изпитвания с бемпедоева киселина. В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия понижение на хемоглобина спрямо изходната стойност с ≥ 20 g/l и < долната граница на нормата (lower limit of normal, LLN) се наблюдава при 4,6% от пациентите в групата на бемпедоева киселина в сравнение с 1,9% от пациентите на плацебо. По-големи от 50 g/l и < LLN понижения на хемоглобина се отчитат при сходни стойности в групите на бемпедоева киселина и плацебо (съответно 0,2% спрямо 0,2%). Понижението на хемоглобина обикновено настъпва в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. Сред пациентите, които са имали нормални стойности на хемоглобина на изходното ниво, при 1,4% в групата на бемпедоева киселина и 0,4% в плацебо групата са отчетени стойности на хемоглобина под LLN по време на лечението. В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия анемия се съобщава при 2,5% от пациентите, лекувани с бемпедоева киселина, и при 1,6% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучването CLEAR Outcomes се наблюдават подобни понижения на хемоглобина и също се съобщава за анемия по-често при пациентите, лекувани с бемпедоева киселина (4,7%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (3,9%). При пациенти, лекувани съпътстващо с бемпедоева киселина и фибрат, се наблюдава увеличение на честотата на анемия. В проучването CLEAR Outcomes анемия се съобщава по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, които са приемали фибрат на изходното ниво (9,6%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (4,5%).

Популация в старческа възраст

От общо 3 621 пациенти, лекувани с бемпедоева киселина в проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия, 2 098 (58%) са на възраст > 65. В проучването CLEAR Outcomes 4 141 пациенти (59%), лекувани с бемпедоева киселина, са на възраст ≥ 65 години, а 1 066 пациенти (15%), лекувани с бемпедоева киселина, са на възраст ≥ 75 години. Като цяло не се наблюдава разлика в безопасността между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са приложени дози до 240 mg/ден (1,3 пъти одобрената препоръчителна доза) без признаци за дозополитираща токсичност.

В проучвания при животни не са наблюдавани нежелани събития при експозиция до 14 пъти по-висока от тази при пациенти, лекувани със 180 mg бемпедоева киселина веднъж дневно.

Няма специфично лечение при предозиране с Nilemdo. В случай на предозиране на пациентите трябва да се приложи симптоматично лечение и да се предприемат общоподдържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, модифициращи серумните липиди, други средства, модифициращи серумните липиди, АТС код: C10AX15

Механизъм на действие

Бемпедоевата киселина е инхибитор на аденозин трифосфат цитрат лиазата (adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL), която понижава LDL-C чрез инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб. ACL е ензим, който участва в процеса на биосинтез на холестерол в по-начален етап от 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата. Бемпедоевата киселина изисква активиране с коензим А (CoA) чрез дълговерижна ацил-CoA синтетаза 1 (ACSVL1) до ETC-1002-CoA. ACSVL1 се експресира предимно в черния дроб, а не в скелетните мускули. Инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до намаляване на синтеза на холестерол в черния дроб и понижава LDL-C в кръвта чрез възходяща регулация на рецепторите за липопротеини с ниска плътност. Освен това инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до съпътстващо потискане на биосинтеза на мастни киселини в черния дроб.

Фармакодинамични ефекти

Приложението на бемпедоева киселина самостоятелно и в комбинация с други липидомодифициращи лекарствени продукти понижава LDL-C, холестерола, свързан с невисокоплътностни липопротеини (не-HDL-C), аполипопротеина В (apo B), общия холестерол (total cholesterol, TC) и С-реактивния протеин (C-reactive protein, CRP) при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия.

Тъй като пациентите с диабет са изложени на повишен риск от атеросклеротично сърдечносъдово заболяване, клиничните изпитвания на бемпедоева киселина включват пациенти със захарен диабет. В подгрупата пациенти с диабет са наблюдавани по-ниски нива на хемоглобин А1с (HbA1c) в сравнение с плацебо (средно 0,2%). При пациенти без диабет не е наблюдавана разлика в HbA1c между бемпедоева киселина и плацебо и няма разлики в честотата на хипогликемия.

Сърдечна електрофизиология

При доза 240 mg (1,3 пъти одобрената препоръчителна доза) бемпедоевата киселина не удължава QT интервала в клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Ефикасността на Nilemdo е проучена в четири многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 при първична хиперлипидемия, които включват 3 623 възрастни пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като 2 425 пациенти са рандомизирани на бемпедоева киселина. Всички пациенти получават бемпедоева киселина 180 mg или плацебо перорално веднъж дневно. В две изпитвания пациентите получават фонова липидомодифицираща терапия, състояща се от максимално поносима доза

статин, със или без друга липидомодифицираща терапия. Проведени са две изпитвания при пациенти с документирана непоносимост към статини. Първичната крайна точка за ефикасност във всичките изпитвания фаза 3 е средното процентно понижаване на LDL-C спрямо изходната стойност на седмица 12 в сравнение с плацебо.

Комбинирана терапия със статини

CLEAR Wisdom (Проучване 1002-047) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 52-седмично проучване фаза 3 при първична хиперлипидемия при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Ефикасността на Nilemdo е оценена на седмица 12. В изпитването са включени 779 пациенти, рандомизирани 2:1 на бемпедоева киселина (n=522) или плацебо (n=257) като допълнение към максимално поносима липидопонижаваща терапия. Максимално поносимата липидопонижаваща терапия е определена като максимално поносима доза статин (включително схеми на прилагане на статин, различни от ежедневно прилагане и нулева до много ниска доза), самостоятелно или в комбинация с други липидопонижаващи терапии. Пациенти на симвастатин 40 mg/ден или повече са изключени от изпитването.

Като цяло средната възраст на изходното ниво е 64 години (диапазон: от 28 до 91 години), като 51% са ≥ 65 години, 36% са жени, 94% са бели, 5% са чернокожи и 1% са азиатци. Средната изходна стойност на LDL-C е 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). По време на рандомизацията 91% от пациентите получават терапия със статини, като 53% получават високоинтензивна терапия със статини. Бемпедоевата киселина значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Бемпедоевата киселина също понижава значимо не-HDL-C, аро В и ТС.

CLEAR Harmony (Проучване 1002-040) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 52-седмично проучване фаза 3 при първична хиперлипидемия за оценка на ефикасността и безопасността на бемпедоева киселина при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Ефикасността на Nilemdo е оценена на седмица 12. В изпитването са включени 2 230 пациенти, рандомизирани 2:1 да получават бемпедоева киселина (n=1488) или плацебо (n=742) като допълнение към максимално поносима липидопонижаваща терапия. Максимално поносимата липидопонижаваща терапия е определена като максимално поносима доза статин (включително схеми на прилагане на статин, различни от ежедневното прилагане и много ниски дози), самостоятелно или в комбинация с други липидопонижаващи терапии. Пациенти на симвастатин 40 mg на ден или повече и пациенти на инхибитори на PCSK9 са изключени от изпитването.

Като цяло средната възраст на изходното ниво е 66 години (диапазон: от 24 до 88 години), като 61% са ≥ 65 години, 27% са жени, 96% са бели, 3% са чернокожи и 1% са азиатци. Средната изходна стойност на LDL-C е 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). По време на рандомизацията всички пациенти получават терапия със статини, като 50% получават високоинтензивна терапия със статини. Бемпедоевата киселина значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Значимо по-голяма част от пациентите в групата на бемпедоева киселина достигат LDL-C $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) в сравнение с плацебо на седмица 12 (32% в сравнение с 9%, $p < 0,001$). Бемпедоевата киселина също понижава значимо не-HDL-C, аро В, и ТС (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Ефекти от лечението с Nilemdo в сравнение с плацебо при пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12

	CLEAR Wisdom (Проучване 1002-047) (N=779)		CLEAR Harmony (Проучване 1002-040) (N=2 230)	
	Nilemdo n=522	Плацебо n=257	Nilemdo n=1 488	Плацебо n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742

LS средно	-15,1	2,4	-16,5	1,6
не-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
LS средно	-10,8	2,3	-11,9	1,5
аро В ^a , n	479	245	1 485	736
LS средно	-9,3	3,7	-8,6	3,3
ТС ^a , n	499	253	1 488	742
LS средно	-9,9	1,3	-10,3	0,8

аро В = апOLIпопротеин В; HDL-C = холестерол с висока плътност, LDL C = холестерол с ниска плътност; LS = най-малки квадрати; ТС = общ холестерол

Фонов статин (1002-047): аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин, питавастантин и ловастантин.

Фонов статин (1002-040): аторвастатин, симвастатин, правастатин.

а. Процентната промяна спрямо изходното ниво е проучена чрез ковариационен анализ (ANCOVA), като лечението и групите на рандомизация се приемат за фактори, а изходният липиден параметър — за ковариата.

Пациенти с непоносимост към статини

CLEAR Tranquility (Проучване 1002-048) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 12-седмично проучване фаза 3 при първична хиперлипидемия, оценяващо ефикасността на Nilemdo спрямо плацебо за понижаване на LDL-C, когато се добавя към езетимиб при пациенти с повишен LDL-C, които имат анамнеза за непоносимост към статини и не могат да понасят по-висока от най-ниската одобрена начална доза статин. Изпитването включва 269 пациенти, рандомизирани 2:1 да получават или бемпедоева киселина (n=181), или плацебо (n=88) като допълнение към езетимиб 10 mg дневно в продължение на 12 седмици.

Като цяло средната възраст на изходното ниво е 64 години (диапазон: от 30 до 86 години), като 55% са ≥ 65 години, 61% са жени, 89% са бели, 8% са чернокожи, 2% са азиатци и 1% са други. Средната изходна стойност на LDL-C е 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). По време на рандомизацията 33% от пациентите на бемпедоева киселина в сравнение с 28% от пациентите на плацебо получават терапия със статини в дози по-ниски или равни на най-ниските одобрени дози. Бемпедоевата киселина значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Бемпедоевата киселина също значимо понижава не-HDL-C, аро В, и ТС (вж. Таблица 3).

CLEAR Serenity (Проучване 1002-046) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 24-седмично проучване фаза 3 при първична хиперлипидемия, оценяващо ефикасността на Nilemdo спрямо плацебо при пациенти с висок LDL-C, които имат непоносимост към статини или не могат да понесат два или повече статина, единият от които прилаган в най-ниската доза. Пациентите, способни да понесат доза, по-ниска от одобрената начална доза, са оставени на тази доза по време на проучването. Ефикасността на бемпедоевата киселина е оценена на седмица 12. Проучването обхваща 345 пациенти, рандомизирани 2:1 да получават бемпедоева киселина (n=234) или плацебо (n=111) в продължение на 24 седмици. По време на рандомизирането 8% от пациентите на бемпедоева киселина спрямо 10% на плацебо получават терапия със статин в дози, по-ниски от най-ниските одобрени дози, а 36% от пациентите на бемпедоева киселина спрямо 30% от пациентите на плацебо са на други липидомодифициращи терапии, различни от статини.

Като цяло средната възраст на изходното ниво е 65 години (диапазон: от 26 до 88 години), като 58% са ≥ 65 години, 56% са жени, 89% са бели, 8% са чернокожи, 2% са азиатци и 1% са други. Средната изходна стойност на LDL-C е 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Бемпедоевата киселина значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Бемпедоевата киселина също значимо понижава не-HDL-C, аро В и ТС (вж. Таблица 3).

Лечение при липса на липидомодифициращи терапии

В CLEAR Serenity (Проучване 1002-046) 133 пациенти в групата на бемпедоева киселина и 67 пациенти в групата на плацебо не са на фонова липидомодифицираща терапия.

Бемпедоевата киселина значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо в тази подгрупа. Разликата между бемпедоевата киселина и плацебо в средния процент на промяна на LDL-C от изходното ниво до седмица 12 е -22,1% (CI: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

Таблица 3: Ефекти от лечението с Nilemdo в сравнение с плацебо при пациенти с непоносимост към статини – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12

	CLEAR Tranquility (Проучване 1002-048) (N=269)		CLEAR Serenity (Проучване 1002-046) (N=345)	
	Nilemdo n=181	Плацебо n=88	Nilemdo n=234	Плацебо n=111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS средно	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
не-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS средно	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
LS средно	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC ^a , n	176	82	224	107
LS средно	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B = аполипопротеин B; HDL-C = холестерол с висока плътност; LDL C = холестерол с ниска плътност; LS = най-малки квадрати; TC = общ холестерол.

Фонов статин (1002-048): аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, ловастатин

Фонов статин: (1002-046): аторвастатин, симвастатин, питавастантин, розувастатин, правастатин, ловастатин

а. Процентната промяна спрямо изходното ниво е проучена чрез ковариационен анализ (ANCOVA), като лечението и групите на рандомизация се приемат за фактори, а изходният липиден параметър — за ковариата.

Във всичките четири изпитвания максималният LDL-C-понижаващ ефект се наблюдава още на седмица 4, а ефикасността се запазва през цялата продължителност на изпитванията. Тези резултати си съответстват във всички подгрупи, проучени във всяко едно от изпитванията, включително възраст, пол, раса, етническа принадлежност, регион, анамнеза за диабет, изходно ниво на LDL-C, индекс на телесната маса (ИТМ), статус по отношение на ХФХ и фонови терапии.

Клинична ефикасност и безопасност при превенция на сърдечносъдови събития

CLEAR Outcomes (Проучване 1002-043) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, чието протичане се обуславя от възникващите събития, при 13 970 възрастни пациенти с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (ССЗ) (70%) или с висок риск от атеросклеротично ССЗ (30%). Пациентите с установено ССЗ имат документирана анамнеза за исхемична болест на сърцето, симптоматична периферна артериална болест и/или атеросклероза на мозъчните съдове. Смята се, че пациентите без установено ССЗ са с висок риск от ССЗ, ако отговарят на поне един от следните критерии: (1) захарен диабет (тип 1 или тип 2) при жени над 65-годишна възраст или мъже над 60-годишна възраст или (2) скор за оценка на риска по Reynolds (Reynolds Risk score) > 30% или скор за оценка на риска по SCORE (SCORE Risk score) > 7,5% над 10 години, или 3) коронарен калциев скор > 400 Agatston единици по което и да е време в миналото. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или Nilemdo 180 mg на ден (n = 6 992), или плацебо (n = 6 978) самостоятелно или като добавка към други фонови липидопонижаващи терапии, които биха могли да включват много ниски дози статини. Общо взето повече от 95% от пациентите са проследени до края на изпитването или до смърт и по-малко от 1% са изгубени за проследяването. Медианата на продължителността на проследяване е 3,4 години.

Средната възраст на изходното ниво е 65,5 години, 48% са жени, 91% са бели. Избрани допълнителни характеристики на изходното ниво включват хипертония (85%), захарен диабет

(46%), захарен преддиабет (42%), настоящи пушачи (22%), eGFR < 60 ml/min на 1,73 m² (21%) и среден индекс на телесната маса 29,9 kg/m². Средната изходна стойност на LDL-C е 3,6 mmol/l (139 mg/dl). На изходното ниво 41% от пациентите приемат поне една липидомодифицираща терапия, включително езетимиб (12%), и много ниска доза статини (23%).

Nilemdo значимо намалява риска по отношение на първичната съставна крайна точка – големи нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE-4), която се състои от сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт или коронарна реваскуларизация, с 13% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,87; 95% CI: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Също така рискът по отношение на основната вторична MACE-3 съставна крайна точка (сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт) е значимо понижен с 15% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,85; 95% CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Резултатът за първичната съставна крайна точка общо взето съвпада в предварително определените подгрупи (включително възраст на изходното ниво, расова принадлежност, етническа принадлежност, пол, рисковата категория на LDL-C, прием на статини, прием на езетимиб и диабет). Въздействието на Nilemdo върху отделните компоненти на първичната крайна точка включва 27% намаление на риска от нелетален инфаркт на миокарда и 19% намаление на риска от коронарна реваскуларизация в сравнение с плацебо. Няма статистически значима разлика в намалението на нелеталния инсулт и риска от сърдечносъдова смърт в сравнение с плацебо. Резултатите от първичната и основните вторични крайни точки за ефикасност са дадени в Таблица 4. Изчисленията по Kaplan-Meier на кумулативната честота на MACE-4 първичната и MACE-3 вторичната крайна точка са показани на Фигури 1 и 2 по-долу. Кумулативната честота на MACE-4 първичната крайна точка се отделя на месец 6.

Освен това разликата между Nilemdo и плацебо в средната процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до месец 6 е -20% (95% CI: -21%; -19%).

Таблица 4: Ефект на Nilemdo върху големи сърдечносъдови събития

	Nilemdo N=6 992	Плацебо N=6 978	Nilemdo спр. плацебо
Крайна точка	n (%)	n (%)	Коефициент на риск^a (95% CI) p-стойност^b
Първична съставна крайна точка			
Сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт, коронарна реваскуларизация (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Компоненти на първичната крайна точка			
Нелетален инфаркт на миокарда	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Коронарна реваскуларизация	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Нелетален инсулт	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Сърдечносъдова смърт	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Основни вторични крайни точки			
Сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Летален и нелетален инфаркт на миокарда	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016

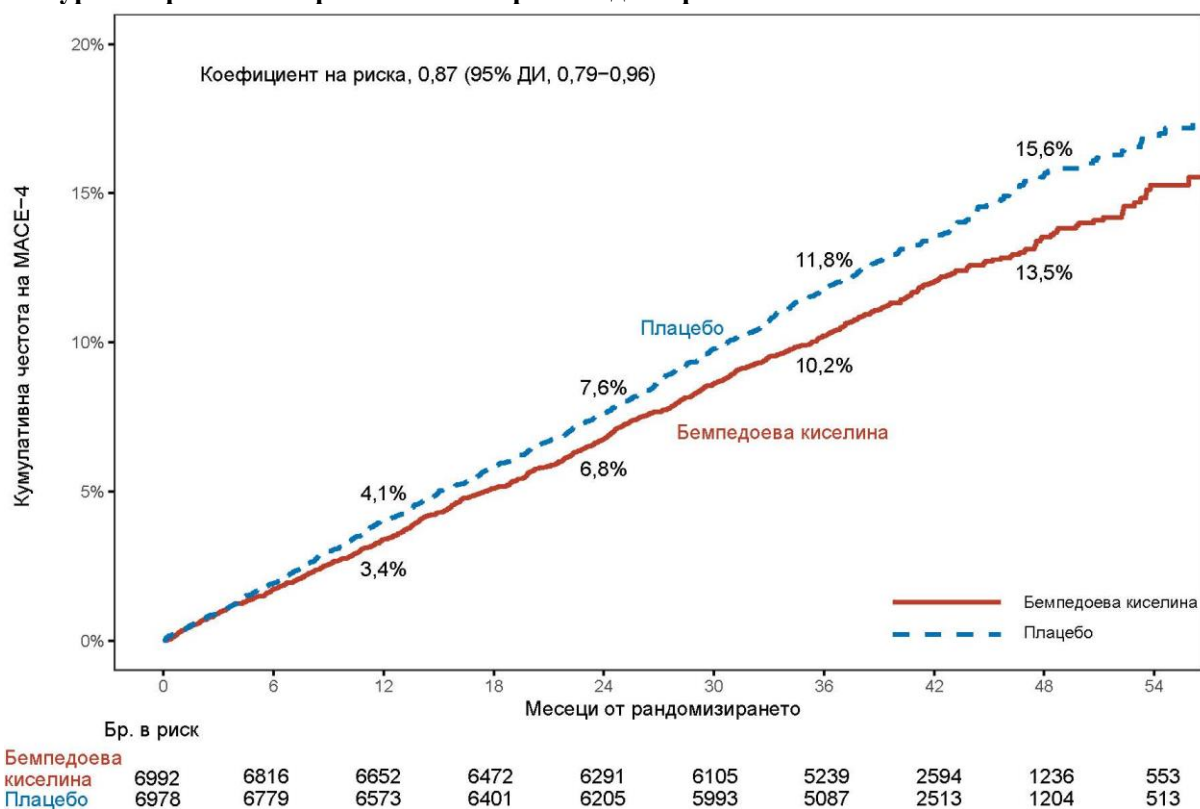
Коронарна реваскуларизация	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Летален и нелетален инсулт	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

CI= доверителен интервал; MACE = голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event);
NS=незначимо

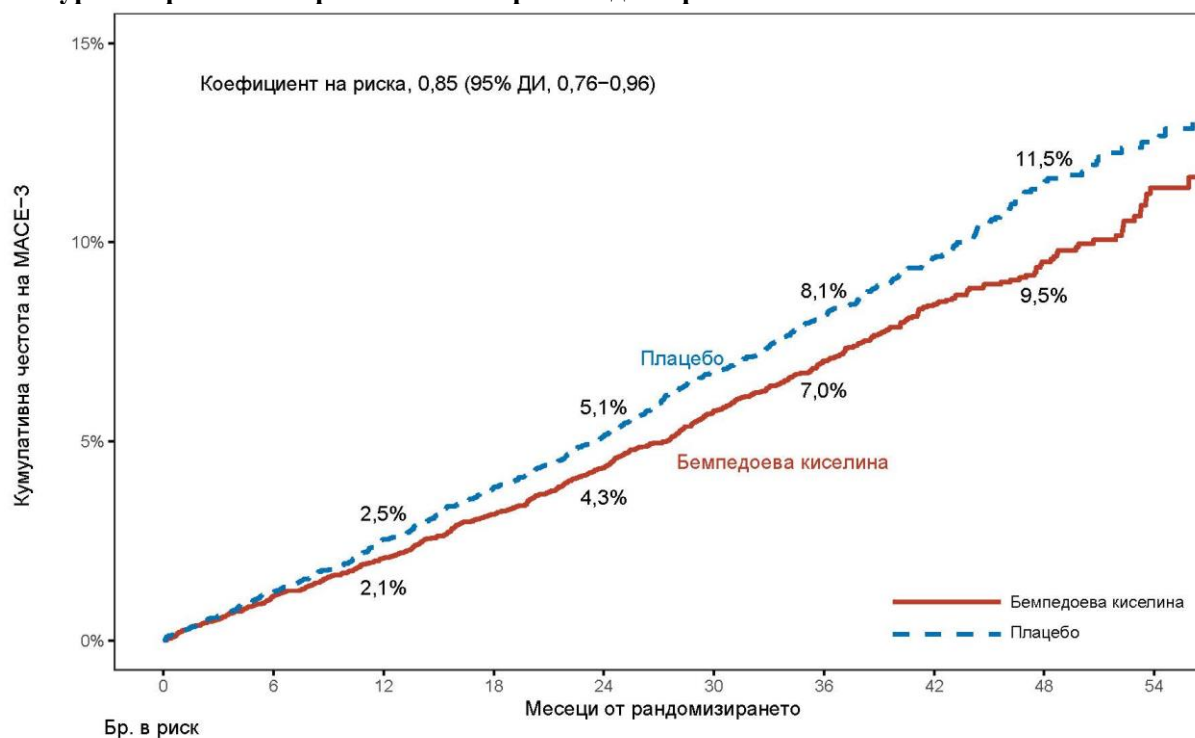
- Коефициентът на риск и съответният 95% CI се основават на модел на Cox за пропорционалност на риска, включващ лечението като обяснителна променлива.
- p-стойността е базирана на log rank тест.

Бележка: тази таблица представя също времето до първа поява на всеки от компонентите на MACE; пациентите може да са включени в повече от 1 категория

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за времето до първо възникване на MACE-4



Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за времето до първо възникване на MACE-3



Бемпедоева киселина	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Плацебо	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = голямо нежелано сърдечносъдово събитие

Бележка: MACE-3, дефинирано като съставната крайна точка – СС смърт, нелетален МИ или нелетален инсулт.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с бемпедоева киселина в педиатричната популация от 4 до по-малко от 18 години за лечение на повишен холестерол. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетичните данни показват, че бемпедоевата киселина се абсорбира с медиана на времето за достигане на максимална концентрация 3,5 часа, когато се прилага като таблетки Nilemdo от 180 mg. Фармакокинетичните параметри на бемпедоевата киселина са представени като средна стойност [стандартно отклонение (SD)], освен ако не е посочено друго.

Бемпедоевата киселина може да се счита за предлекарство, което се активира интрацелуларно от ACSVL1 до ETC-1002-CoA. C_{max} и AUC в стационарно състояние след приложение на многократни дози при пациенти с хиперхолестеролемия са съответно 24,8 (6,9) микрограма/ml и 348 (120) микрограма h/ml. Фармакокинетика на бемпедоевата киселина в стационарно състояние обикновено е линейна в диапазона от 120 mg до 220 mg. След многократно приложение на препоръчителната доза не са наблюдавани времево-зависими промени във фармакокинетиката на бемпедоевата киселина, а стационарното състояние на бемпедоевата киселина се достига след 7 дни. Средният индекс на кумулиране на бемпедоева киселина е приблизително 2,3 пъти.

Съпътстващото приложение с храна не оказва влияние върху пероралната бионаличност на бемпедоевата киселина, когато се прилага под формата на Nilemdo 180 mg таблетки. Храната забавя скоростта на абсорбция на бемпедоевата киселина; константата на скоростта на абсорбция при прием с храна е 0,32/ч.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на бемпедоевата киселина (V/F) е 18 l. Свързването с плазмените протеини на бемпедоева киселина, на нейния глюкуронид и на активния й метаболит ESP15228 е съответно 99,3%, 98,8% и 99,2%. Бемпедоевата киселина не се разпределя в червените кръвни клетки.

Проучване на кърменето при 8 здрави кърмачки оценява концентрациите на бемпедоевата киселина в зрялата кърма. Nilemdo 180 mg перорална таблетка е приемана веднъж дневно в продължение на шест последователни дни. Изчислената средногеометрична стойност на $C_{\max}$ на бемпедоевата киселина в кърмата е 118 ng/ml (диапазон: 79,6 до 251 ng/ml) с медиана на $T_{\max}$ от около 3 часа.

Бемпедоева киселина се открива в кърмата на кърмачки, които са приемали шест последователни дневни дози от 180 mg бемпедоева киселина. Средната дневна доза на бемпедоевата киселина при кърмачето чрез кърмата е приблизително 0,03 mg/ден (95% CI: 0,02; 0,05) ъс средна изчислена дневна перорална доза за кърмачетата от 0,012 mg/kg/ден въз основа на стандартен прием на кърма за кърмачета от 150 ml/kg/ден. Средната (SD) относителна доза при кърмачето (RID) е приблизително 0,5 (0,2) % от дозата на майката, коригирана според теглото. Концентрациите на активния метаболит ESP15228 в кърмата са под границата на количествено определяне (20 ng/ml) при 7 от 8 проучвани участнички. Липсва информация относно ефектите на Nilemdo върху кърмачето или ефектите върху продукцията на кърма. Трябва да се вземат предвид ползите за развитието и здравето от кърменето заедно с клиничната необходимост от Nilemdo за майката и всички потенциални нежелани ефекти върху кърмачето от Nilemdo или от подлежащото заболяване на майката.

Биотрансформация

Проучванията *in vitro* за метаболитни взаимодействия предполагат, че бемпедоевата киселина, както и нейните активни метаболити и глюкурониди, не се метаболизират от и не инхибират, нито индуцират цитохром P450 ензими.

Основният път на елиминиране на бемпедоевата киселина е чрез метаболизъм до ацилглюкуронид. Бемпедоевата киселина също се превръща обратимо в активен метаболит (ESP15228) на базата на активността на алдо-кето редуктаза от човешки черен дроб, наблюдавана *in vitro*. Средното съотношение на AUC метаболит/основно съединение в плазмата за ESP15228 след многократно прилагане е 18% и остава постоянно във времето. И двете съединения се преобразуват в неактивни глюкуронидни конюгати *in vitro* от UDP-глюкуронилтрансфераза-2B7 (UGT2B7). Бемпедоевата киселина, ESP15228 и съответните им конюгатни форми се откриват в плазмата, като бемпедоевата киселина представлява най-голямото количество (46%) от AUC_{0-48h} , а нейният глюкуронид е на следващо място по разпространение (30%). ESP15228 и неговият глюкуронид представляват съответно 10% и 11% от AUC_{0-48h} в плазмата.

Стационарните $C_{\max}$ и AUC на еквипотентния активен метаболит (ESP15228) на бемпедоевата киселина при пациенти с хиперхолестеролемия са съответно 3,0 (1,4) микрограма/ml и 54,1 (26,4) микрограма h/ml. ESP15228 вероятно има малък принос за общата клинична активност на бемпедоевата киселина въз основа на системната експозиция и фармакокинетичните свойства.

Елиминиране

Стационарният клирънс (CL/F) на бемпедоевата киселина, определен от популационен фармакокинетичен (ФК) анализ при пациенти с хиперхолестеролемия, е 12,1 ml/min след приложение веднъж дневно; бъбречният клирънс на непроменената бемпедоева киселина

представлява по-малко от 2% от общия клирънс. Средният (SD) полуживот на бемпедоевата киселина при хората е 19 (10) часа в стационарно състояние.

След еднократно перорално приложение на 240 mg бемпедоева киселина (1,3 пъти одобрената препоръчителна доза) 62,1% от общата доза (бемпедоева киселина и нейните метаболити) се установяват в урината, главно като ацилглюкуронид конюгата на бемпедоевата киселина, а 25,4% се установяват във фецеса. По-малко от 5% от приложената доза се екскретира като непроменена бемпедоева киселина общо във фецеса и урината.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина е оценена в проучвания с единична доза и от популационни ФК анализи при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. В сравнение с участници с нормална бъбречна функция AUC на бемпедоевата киселина е по-висока 1,4 пъти до 2,2 пъти при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. AUC на бемпедоевата киселина е по-висока 1,47 пъти (90% CI: 1,01; 2,15) и 1,75 пъти (90% CI: 1,15; 2,68) при участници с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), на които се прилага бемпедоева киселина (единична доза, 180 mg) съответно 1 час преди хемодиализа (HD), и при участници с ESRD, които получават бемпедоева киселина 23 часа след HD, в сравнение със здрави участници с нормална бъбречна функция.

Бъбречната екскреция представлява второстепенен път на елиминиране на общата непроменена бемпедоева киселина (вж. точка 5.2 Елиминиране) и средните геометрични стойности на AUC експозициите варират от 392 до 480 микрограма·h/ml при участници, които имат от умерена степен на бъбречно увреждане до ESRD на хемодиализа в проучвания с единични дози.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина и нейния метаболит (ESP15228) е проучена при пациенти с нормална чернодробна функция или лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) след единична доза (n=8/група). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция средните стойности на C_{max} и AUC на бемпедоевата киселина са намалени съответно с 11% и 22% при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и съответно с 14% и 16% при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Не се очаква това да доведе до по-ниска ефикасност. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Бемпедоевата киселина не е проучена при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Други специални популации

Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина не се повлиява от възраст, пол или расова принадлежност. Телесното тегло е статистически значима ковариата. Най-ниският квартил на телесното тегло (< 73 kg) се свързва с приблизително 30% по-голяма експозиция. Повишението на експозицията не е клинично значимо и не се препоръчват корекции на дозата въз основа на теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В стандартната серия от проучвания за генотоксичност не са установени мутагенен или кластогенен потенциал на бемпедоевата киселина. При проучвания за канцерогенност при гризачи през целия живот бемпедоевата киселина повишава честотата на хепатоцелуларни и фоликуларни тумори на щитовидната жлеза при мъжки плъхове и хепатоцелуларни тумори при мъжки мишки. Тъй като това са често срещани тумори, наблюдавани в биотестове през целия живот на гризачите и механизмът за туморогенеза е вторичен, свързан със специфичното за гризачите активиране на пероксизомен пролифератор-активиран рецептор (peroxisome

proliferator-activated receptor, PPAR) алфа, за тези тумори не се счита, че представляват риск за хората.

Повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия се наблюдават само при плъхове и са частично обратими след едномесечното възстановяване при ≥ 30 mg/kg/ден или 4 пъти експозицията при хора при дози 180 mg. Обратими, не неблагоприятни промени в лабораторните показатели, показващи тези чернодробни ефекти, понижения на параметрите на червените кръвни клетки и коагулацията и повишения на урейния азот и креатинина се наблюдават и при плъхове, и при маймуни при поносими дози. Нивото без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) при проучванията за хронична токсичност е 10 mg/kg/ден и 60 mg/kg/ден, свързани с експозиции под и 15 пъти над експозицията при хора при дози 180 mg съответно при плъхове и маймуни.

Бемпедоевата киселина не е тератогенна или токсична за ембрионите или фетусите при бременни зайци в дози до 80 mg/kg/ден или 12 пъти системната експозиция при хора при 180 mg. Бременните плъхове, на които се дава бемпедоева киселина 10, 30 и 60 mg/kg/ден по време на органогенезата, имат намален брой жизнеспособни фетуси и намалено телесно тегло на фетуса при ≥ 30 mg/kg/ден или 4 пъти системната експозиция при хора при 180 mg. Наблюдава се повишена честота на скелетните находки при фетуса (изкривена скапула и ребра) с всички дози при експозиция под системната експозиция при хора при доза 180 mg. В проучване на пре- и постнаталното развитие при бременни плъхове, получавали бемпедоева киселина в дози 5, 10, 20 и 30 mg/kg/ден през цялата бременност и в периода на лактация, са наблюдавани нежелани ефекти при майките при ≥ 20 mg/kg/ден и намаление на броя на живите малки и тяхната преживяемост, растеж, обучение и памет при ≥ 10 mg/kg/ден, като експозицията при майките с дози 10 mg/kg/ден е по-малка от експозицията при хора при доза 180 mg.

Няма данни за ефекта на Nilemdo върху човешкия фертилитет. Прилагането на бемпедоева киселина на мъжки и женски плъхове преди чифтосване и до 7-ми гестационен ден при женските води до промени в естралния цикъл, намален брой на жълтите тела и имплантациите при ≥ 30 mg/kg/ден, без ефект върху фертилитета при мъжките или женските или спермалните параметри при 60 mg/kg/ден (съответно 4 и 9 пъти системната експозиция при хора при доза 180 mg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Магнезиев стеарат (E470b)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Филмово покритие

Частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол/PEG (E1521)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинилхлорид (PVC)/алуминиеви блистери.
Опаковки от 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.
Поливинилхлорид (PVC)/алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.
Опаковки от 10 x 1, 50 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1425/001 - 011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 април 2020 г.
Дата на последно подновяване: 18 ноември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nilemdo 180 mg филмирани таблетки
бемпедоева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10 x 1 филмирана таблетка
50 x 1 филмирана таблетка
100 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1425/001 10 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/007 14 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/002 28 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/003 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/008 84 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/004 90 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/005 98 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/006 100 филмирани таблетки
EU/1/20/1425/009 10 x 1 филмирана таблетка
EU/1/20/1425/010 50 x 1 филмирана таблетка
EU/1/20/1425/011 100 x 1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nilemdo 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nilemdo 180 mg филмирани таблетки
бемпедоева киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi-Sankyo (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Nilemdo 180 mg филмирани таблетки бемпедоева киселина (bempedoic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nilemdo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nilemdo
3. Как да приемате Nilemdo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nilemdo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nilemdo и за какво се използва

Какво представлява Nilemdo и как действа

Nilemdo е лекарство, което намалява нивата на „лошия“ холестерол (наричан още „LDL-холестерол“), вид мазнини, в кръвта. Nilemdo може да помогне също за намаляване на сърдечносъдовия риск, като намалява нивата на лошия холестерол.

Nilemdo съдържа активното вещество бемпедоева киселина, която е неактивна, докато не навлезе в черния дроб, където се променя в активната си форма. Бемпедоевата киселина намалява синтеза на холестерол в черния дроб и увеличава отделянето на LDL-холестерола от кръвта, като блокира ензима (АТФ цитрат лиаза), необходим за производството на холестерола.

За какво се използва Nilemdo

- Възрастни с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, които са заболявания, причиняващи високо ниво на холестерола в кръвта. Той се прилага в допълнение към хранителен режим, който понижава нивото на холестерола.
- Възрастни с високи нива на холестерол в кръвта, които вече имат сърдечносъдово заболяване или други състояния, които ги поставят в по-висок риск от сърдечносъдови събития.

Nilemdo се прилага:

- ако използвате статин (като симвастатин, често използвано лекарство, което се използва за лечение на висок холестерол) и това не понижава Вашия LDL-холестерол в достатъчна степен;
- самостоятелно или в комбинация с други понижаващи холестерола лекарства, когато имате непоносимост към статини или те не са подходящи за прилагане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nilemdo

Не приемайте Nilemdo:

- ако сте алергични към бемпедоева киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна;
- ако приемате повече от 40 mg симвастатин дневно (друго лекарство, използвано за понижаване на холестерола).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Nilemdo:

- ако някога сте имали подагра;
- ако имате тежки проблеми с бъбреците;
- ако имате тежки проблеми с черния дроб.

Вашият лекар може да направи кръвен тест, преди да започнете да приемате Nilemdo. Целта е да се провери колко добре работи Вашият черен дроб.

Ако приемате други лекарства, наречени статини (лекарства, използвани за понижаване на холестерола), говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате необяснена мускулна болка, болезненост или слабост (вижте „Други лекарства и Nilemdo“).

При съпътстващо приложение на фибрати с Nilemdo Вашият лекар трябва да направи кръвен тест четири седмици след започване на лечението с Nilemdo и периодично след това, за да следи:

- вид мазнини (наричани триглицериди) и
- „добрия“ холестерол (наричан още „HDL-холестерол“).

Ако планирате бременност, говорете първо с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва как да спрете да приемате Nilemdo, преди да спрете всякаква форма на контрацепция.

Деца и юноши

Не прилагайте Nilemdo на деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата на Nilemdo не е проучена в тази възрастова група.

Други лекарства и Nilemdo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарство(а) с някое от следните активни вещества:

- аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин (използвани за понижаване на холестерола и известни като статини)
Рискът от мускулни заболявания може да се повиши при прием на статин и на Nilemdo. Уведомете Вашия лекар незабавно за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост
- бозентан (използван за лечение на заболяване, наречено белодробна артериална хипертония)
- фимасартан (използван за лечение на високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност)
- асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир (използвани за лечение на хепатит С)
- фенофибрат или други фибрати (използван за понижаване на холестерола)

Бременност и кърмене

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, опитвате се да забременеете или смятате, че може да сте бременна, тъй като има вероятност то да навреди на нероденото бебе. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно се обадете на Вашия лекар и спрете приема на Nilemndo.

- **Бременност**

Преди да започнете лечение, трябва да потвърдите, че не сте бременна и че използвате ефективна контрацепция, както е препоръчано от Вашия лекар. Ако използвате противозачатъчни хапчета и получите диаричен епизод или повръщане, което продължава повече от 2 дни, трябва да използвате алтернативен метод за контрацепция (например презервативи, диафрагма) в продължение на 7 дни след отшумяване на симптомите.

Ако след като сте започнали лечение с Nilemndo решите, че бихте искали да забременеете, кажете на Вашия лекар, тъй като лечението Ви ще трябва да бъде променено.

- **Кърмене**

Ако кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство, защото Nilemndo може да преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Nilemndo не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Nilemndo съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Nilemndo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Гълтайте таблетката цяла с храна или между храненията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nilemndo

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Nilemndo

Ако забележите, че сте забравили:

- доза късно през деня, вземете пропуснатата доза и след това вземете следващата доза в обичайното време на следващия ден;
- дозата от предишния ден, вземете таблетката в обичайното време и не компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Nilemdo

Не спирайте приема на Nilemdo без разрешението на Вашия лекар, тъй като Вашият холестерол може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции може да се появят със следните честоти:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- по-малък брой червени кръвни клетки (анемия)
- повишени нива на пикочна киселина в кръвта, подагра
- болка в раменете, краката или ръцете
- резултати от изследванията на кръвта, показващи отклонения в чернодробната функция.
- намалена скорост на гломерулна филтрация (показател за това колко добре функционират бъбреците)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- намален хемоглобин (протеин в червените кръвни клетки, който пренася кислород)
- повишен креатинин и уреен азот в кръвта (лабораторни изследвания на бъбречната функция)
- загуба на тегло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nilemdo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nilemdo

- Активно вещество: бемпедоева киселина. Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина.
- Други съставки:
 - лактоза монохидрат (вижте края на точка 2 „Nilemdo съдържа лактоза и натрий“)
 - микрокристална целулоза (E460)
 - натриев нишестен гликолат (тип А) (вижте края на точка 2 „Nilemdo съдържа лактоза и натрий“)
 - хидроксипропилцелулоза (E463)
 - магнезиев стеарат (E470b)
 - колоиден безводен силициев диоксид (E551)
 - частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203), талк (E553b), титанов диоксид (E171), макрогол/PEG (E1521)

Как изглежда Nilemdo и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са бели до почти бели, овални, с вдлъбнато релефно означение „180“ от едната страна и „ESP“ от другата страна. Размери на таблетката: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo се предлага в пластмасови/алуминиеви блистери в картонени опаковки от 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки или еднодозови блистери в картонени кутии по 10 x 1, 50 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

Производител

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Česká republika

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

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

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

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

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 Oy
Puh/Tel: 358 (0) 29 170 3520

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.