

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO



1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm. Tabletin yhdellä puolella on kaiverrus ”180” ja toisella puolella ”ESP”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nilemdo on tarkoitettu aikuisille, joilla on primäärinen (heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, ruokavalion ohella:

- yhdessä statiinin kanssa tai statiinin ja muun lipidejä alentavan lääkityksen kanssa potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus ei pienene tavoitetasolle suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4) tai
- yksinään tai muun lipidejä alentavan lääkityksen kanssa potilaille, jotka eivät siedä statiinia tai joille statiini on vasta-aiheinen

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Nilemdon suositeltu annos on yksi kalvopäällysteinen 180 mg:n tabletti kerran päivässä.

Samanaikainen simvastatiinihoito

Kun Nilemdoa käytetään samanaikaisesti simvastatiinin kanssa, simvastatiinin enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa (tai 40 mg vuorokaudessa potilailla, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski tai jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitetta pienemmällä annoksella ja joilla hyötyjen odotetaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat) (ks. kohdat 4.4. ja 4.5).

Erityispotilasryhmät

Vanhukset

Annosta ei ole tarpeen muuttaa vanhuksilla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), on vain vähän tietoa, eikä dialyysipotilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tutkittu. Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nilemndon käytön aikana (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B). Tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava säännöllisiä maksantoimintakokeita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nilemndon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa, kun simvastatiiniannos on > 40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Statiinien samanaikaisen käytön aiheuttama myopatian riski

Bempedoiinihappo suurentaa plasman statiinipitoisuutta (ks. kohta 4.5). Potilaita, jotka saavat Nilemdoa statiinilääkitystä täydentävänä hoitona, on tarkkailtava suuriin statiiniannoksiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Statiinit saattavat toisinaan aiheuttaa myopatiaa. Harvinaisissa tapauksissa myopatia voi ilmetä rbdomyolyysinä. Siihen saattaa liittyä myoglobiurian aiheuttama munuaisten äkillinen vajaatoiminta, ja se voi johtaa kuolemaan. Kaikille potilaille, jotka saavat Nilemdoa statiinin lisäksi, on kerrottava suurentuneesta myopatian riskistä, ja heitä on pyydettyä ilmoittamaan heti selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta. Jos tällaisia oireita ilmenee, kun potilas saa Nilemdo-hoitoa ja statiinia, on harkittava saman tai vaihtoehtoisen statiinin pienempää enimmäisannosta tai Nilemdo-hoidon lopettamista ja vaihtoehtoisen lipidilääkityksen aloittamista. Lipidipitoisuuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti. Jos myopatia vahvistetaan sillä, että kreatiinikinaasin (CPK) pitoisuus on > 10 × normaaliarvon yläraja, Nilemndon ja potilaan samanaikaisesti ottaman statiinin käyttö on lopetettava välittömästi.

Myosiittia, jossa kreatiinikinaasin pitoisuus on > 10 × normaaliarvon yläraja, on ilmoitettu harvoin bempedoiinihapon ja peruslääkityksenä käytetyn 40 mg:n simvastatiiniannoksen yhteydessä. Nilemndon kanssa ei saa käyttää yli 40 mg:n simvastatiiniannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus

Bempedoiinihappo saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta, sillä se estää OAT2-kuljettajaproteiinia munuaistiehyissä ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa ja laukaista kihdin potilailla, joilla on ollut aiemmin kihti tai joilla on taipumus kihtiin (ks. kohta 4.8). Nilemdo-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee hyperurikemiaa ja kihdin oireita.

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa bempedoiinihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu maksaentsyymien alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen suurenemista tasolle $> 3 \times$ normaaliarvon yläraja. Tällaiset arvojen suurenemiset ovat olleet oireettomia eikä niihin ole liittynyt bilirubiiniarvon suurenemista tasolle $\geq 2 \times$ normaaliarvon yläraja tai kolestaasia. Arvot ovat palautuneet lähtötasolle hoitoa jatkettaessa tai hoidon lopettamisen jälkeen. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Nilemdo-hoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot pysyvät tasolla $> 3 \times$ normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Bempedoiinihapon käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), on vain vähän kokemusta, eikä tutkimuksia ole tehty dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nilemdon käytön aikana.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohta 5.2). Säännöllisiä maksan toimintakokeita on harkittava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Potilaita on neuvottava lopettamaan Nilemdo-hoito ennen ehkäisyn lopettamista, jos heillä on tarkoitus tulla raskaaksi.

Apuaineet

Nilemdo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi 180 mg:n vahvuinen kalvopäällysteinen tabletti (päiväannos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bempedoiinihappoon

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo sekä sen aktiivinen aineenvaihduntatuote ja glukuronidimuoto eivät ole yleisesti kuvattujen lääkeaineiden kuljettajaproteiinien substraatteja, lukuun ottamatta bempedoiinihappoglukuronidia, joka on OAT3:n substraatti.

Probenesidi

Probenesidi on glukuronidikonjugaation estäjä. Sitä koskevan tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida näiden estäjien mahdollista vaikutusta bempedoiinihapon farmakokinetiikkaan. 180 mg:n bempedoiinihappoannos probenesidin vakaassa tilassa suurensi bempedoiinihapon AUC-arvon 1,7-kertaiseksi ja bempedoiinihapon aktiivisen metaboliitin (ESP15228) AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Nämä AUC-arvojen suurenemiset eivät ole kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaikuta annossuosituksiin.

Bempedoiinihapon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Statiinit

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin 180 mg:n bempedoiinihappoannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen, 80 mg:n atorvastatiiniannoksen, 80 mg:n pravastatiiniannoksen ja 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Simvastatiinihappoaltistus suureni kaksinkertaiseksi, kun simvastatiinin 40 mg:n kerta-annos otettiin bempedoiinihapon (180 mg, vakaa tila) kanssa. Kerta-annoksina annetun atorvastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin ja/tai niiden päämetaboliittien AUC-arvot suurenvat 1,4–1,5-kertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin 180 mg bempedoiinihappoa. Tätä suurempaakin arvojen kohoamista on havaittu, kun näiden statiinien yhteydessä annettiin bempedoiinihapon hoitoannosta suurempi annos 240 mg (ks. kohta 4.4).

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

Bempedoiinihappo ja sen glukuronidi estävät heikosti OATP1B1:tä ja OATP1B3:a kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Bempedoiinihapon samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden, jotka ovat OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja (esim. bosentaani, fimasartaani, asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri ja voksilapreviiri, ja statiinit, kuten atorvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini [ks. kohta 4.4]), kanssa voi suurentaa kyseisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Bempedoiinihappo estää OAT2:ta *in vitro*, ja tämä mekanismi saattaa aiheuttaa vähäistä seerumin kreatiiniini- ja virtsahappopitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8). Lisäksi bempedoiinihapon OAT2:ta estävä vaikutus saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat OAT2:n substraatteja. Bempedoiinihappo saattaa myös estää heikosti OAT3:a kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Etsetimibi

Etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi ja sen glukuronidimuoto) ja etsetimibiglukuronidin AUC-arvo nousi noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 1,8-kertaiseksi, kun kerta-annos etsetimibiä otettiin yhdessä vakaan tilan bempedoiinihappoannoksen kanssa. Tämän suurenemisen aiheuttaa todennäköisesti se, että bempedoiinihappo estää OATP1B1:tä, mikä vähentää ottoa maksaan ja vähentää etsetimibiglukuronidin eliminaatiota. Etsetimibin AUC- ja C_{max} -arvot suurenvat alle 20 prosenttia. Nämä arvojen suurenemiset eivät ole kliinisesti merkittäviä eivätkä vaikuta annossuosituksiin.

Muut tutkitut yhteisvaikutukset

Bempedoiinihapolla ei ollut vaikutusta metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai noretisteronia/etinyyliestradiolia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nilemdo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja bempedoiinihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Bempedoiinihappoa koskevissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Koska bempedoiinihappo vähentää kolesterolisynteesiä ja mahdollisesti muiden sikiön normaaliin kehitykseen tarvittavien kolesterolijohdannaisien synteesiä, Nilemdo voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä käytetään raskauden aikana. Nilemdon käyttö on lopetettava ennen hedelmöitymistä tai heti, kun raskaus todetaan (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö bempedoiinihappo/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Nilemdoa käyttävät naiset eivät saa imettää mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi. Nilemdo on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Nilemdon vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeiden perusteella Nilemdon ei odoteta vaikuttavan lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nilemdolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bempedoiinihapon turvallisuusprofiilia on tutkittu neljässä kontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (N = 3 621). Niihin osallistui potilaita, joilla oli hyperkolesterolemia ja jotka saivat statiinin suurinta siedettyä annosta (2 tutkimusta; n = 3 008), ja potilaita, jotka eivät saaneet ollenkaan statiineja tai saivat pienen annoksen statiineja (2 tutkimusta; n = 613). Bempedoiinihappoa koskevissa päätutkimuksissa yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat hyperurikemia (3,8 %), raajojen kipu (3,1 %) ja anemia (2,5 %). Bempedoiinihappoa saaneet potilaat lopettivat tutkimuksen lumelääkettä saavia potilaita useammin lihaskouristusten (0,7 % bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,3 % lumelääkettä saaneista potilaista), ripulin (0,5 % vs. < 0,1 %), raajojen kivun (0,4 % vs. 0 %) ja pahoinvoinnin (0,3 % vs. 0,2 %) vuoksi, joskaan bempedoiinihapon ja lumelääkkeen erot eivät olleet merkittäviä.

Taulukko haittavaikutuksista

Bempedoiinihapon haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja yleisyyden mukaan taulukossa 1.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

| Elinluokka | Haittavaikutukset | Yleisyysluokitus |
|-------------------------------|--|-------------------------|
| Veri ja imukudos | Anemia | Yleinen |
| | Hemoglobiiniarvon pieneneminen | Melko harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Kihti | Yleinen |
| | Hyperurikemia ^a | Yleinen |
| Maksa ja sappi | Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen | Yleinen |
| | Alaniiniaminotransferaasin suureneminen | Melko harvinainen |
| | Maksantoimintakokeiden suurentuneet arvot | Melko harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Raajojen kipu | Yleinen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Veren kreatiniiniarvon suureneminen | Melko harvinainen |
| | Veren ureapitoisuuden suureneminen | Melko harvinainen |
| | Glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen | Melko harvinainen |

a. Hyperurikemia sisältää liiallisen virtsahapon määrän veressä ja veren virtsahappopitoisuuden nousun

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Bempedoiinihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu seerumin transaminaasiarvojen (ASAT ja/tai ALAT) suurenemista. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa maksan transaminaasiarvot suurenivat tasolle $\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja 0,7 prosentilla bempedoiinihappohoitoa saaneista potilasta ja 0,3 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Näihin transaminaasiarvojen suurenemisiin ei liittynyt muita maksan toimintahäiriön merkkejä (ks. kohta 4.4).

Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus

Bempedoiinihappoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seerumin virtsahappopitoisuuden suurenemista. Se saattaa liittyä OAT2:n estämiseen munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Yhdistetyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa virtsahappopitoisuuden keskimääräinen suureneminen 0,8 mg/dl (47,6 mikromoolia/l) lähtötasosta havaittiin bempedoiinihapon käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Kihtiä ilmoitettiin 1,4 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,4 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Kummassakin hoitoryhmässä potilailla, jotka ilmoittivat kihdistä, oli muita todennäköisemmin ollut aiemmin kihti, ja/tai virtsahapon lähtöpitoisuus oli lähtötilanteessa normaaliarvon yläpuolella.

Vaikutukset seerumin kreatiniinipitoisuuteen ja veren ureatyypeen

Bempedoiinihapon on osoitettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta ja veren ureatyyppiä (BUN). Yhdistetyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa seerumin kreatiniinipitoisuuden keskimääräinen suureneminen 0,05 mg/dl (4,4 mikromoolia/l) lähtötasosta ja BUN-arvon keskimääräinen suureneminen 1,7 mg/dl (0,61 mikromoolia/l) lähtötasosta havaittiin bempedoiinihapon käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja BUN-arvon suureneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, pysyi vakaana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen.

Havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen saattaa liittyä siihen, että bempedoiinihappo estää kreatiniinin OAT2:sta riippuvaista eritystä munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Kyseessä on lääkkeen ja endogeenisen substraatin välinen yhteisvaikutus, eikä se vaikuta viittaavan munuaisten

toiminnan heikkenemiseen. Tämä vaikutus on huomioitava, kun tulkitaan muutoksia arvioidussa kreatiniinipuhdistumassa Nilemdo-hoitoa saavilla potilailla ja erityisesti potilailla, joilla on sairauksia tai jotka käyttävät arvioidun kreatiniinipuhdistuman seurantaan edellyttäviä lääkevalmisteita.

Hemoglobiiniarvojen pieneneminen

Bempedoiinihappoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hemoglobiiniarvojen pienenemistä. Yhdistetyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa hemoglobiinipitoisuus pieneni lähtötasosta ≥ 20 g/l ja alle normaaliarvon alarajan (LLN) 4,6 prosentilla potilaista bempedoiinihapporyhmässä ja 1,9 prosentilla potilaista lumelääkeryhmässä. Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä yli 50 g/l ja alle normaaliarvon alarajan ilmoitettiin yhtä paljon bempedoiinihapporyhmässä (0,2 %) kuin lumelääkeryhmässä (0,2 %). Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Niistä potilaista, joiden hemoglobiiniarvo oli normaali lähtötilanteessa, hemoglobiiniarvo pieneni alle normaalien alarajan hoidon aikana 1,4 prosentilla bempedoiinihapporyhmässä ja 0,4 prosentilla lumelääkeryhmässä. Anemiaa ilmoitettiin 2,5 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 1,6 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vanhukset

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 3 621 potilasta sai bempedoiinihappohoitoa, ja tästä ryhmästä 2 098 (58 %) potilasta oli > 65-vuotiaita. Yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja vanhusten ja nuorempien potilasryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet enintään 240 mg vuorokaudessa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), eikä viitteitä annosta rajoittavasta toksisuudesta ole ilmennyt.

Haittatapahtumia ei havaittu eläinkokeissa, joissa eläimet altistuivat jopa 14 kertaa suuremmille annoksille kuin potilaat, jotka saavat 180 mg bempedoiinihappoa kerran vuorokaudessa.

Nilemdo-yliannostukselle ei ole olemassa tiettyä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimia aloitetaan tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX15

Vaikutusmekanismi

Bempedoiinihappo on adenosiinitrifosfaatti-sitraattilyaasin (ATP-sitraattilyaasin) estäjä, joka pienentää LDL-kolesterolin pitoisuutta estämällä kolesterolisynteesiä maksassa. ATP-sitraattilyaasi (ACL) on entsyymi, joka sijaitsee 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A-reduktaasista eli HMG-CoA-reduktaasista ylävirtaan kolesterolin biosynteesireitillä. Bempedoiinihappo edellyttää, että hyvin pitkäketjuinen asyyli-CoA-syntetaasi 1 (ACSVL1) aktivoi koentsyymi-A:n ETC-1002-CoA:ksi. ACSVL1 ilmentyy pääasiassa maksassa eikä luustolihasissa. ACL:n esto ETC-1002-CoA:lla

vähentää kolesterolisynteesiä maksassa ja pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuutta LDL-reseptorien voimistussäätelyllä. Lisäksi ETC-1002-CoA:n aiheuttama ACL:n estäminen johtaa samanaikaiseen maksan rasvahappojen biosynteesin supressioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bempedoiinihappo yksinään ja muiden lipidipitoisuutta muuttavien lääkkeiden kanssa käytettynä pienentää LDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n (apo B) ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta potilailla, joilla on hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia.

Koska diabetespotilailla on suurentunut ateroskleroottisten sydän- ja verisuonisairauksien riski, bempedoiinihappoa koskeviin klinisiin kokeisiin osallistui potilaita, joilla on diabetes mellitus. Diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä havaittiin pienempiä HbA1c-arvoja kuin lumelääkeryhmässä (keskimäärin 0,2 %). Potilailla, joilla ei ollut diabetesta, ei havaittu eroa HbA1c-arvoissa bempedoiinihappo- ja lumelääkeryhmän välillä, eikä hypoglykemian yleisyydessä ollut eroja.

Sydämen sähköfysiologia

Kun annos on 240 mg (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), bempedoiinihappo ei pidennä QT-aikaa kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nilemndon vaikutusta sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole vielä määritetty.

Nilemndon tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Niihin osallistui 3 623 aikuispotilasta, joilla oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. 2 425 potilasta satunnaistettiin saamaan bempedoiinihappoa. Kaikki potilaat saivat bempedoiinihappoa 180 mg tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa suun kautta. Kahdessa tutkimuksessa potilaat saivat peruslääkityksenä lipidejä muuntavaa lääkitystä, johon kuului suurin siedetty statiiniannos sekä mahdollisesti myös muita lipidejä muuntavia lääkeaineita. Kaksi tutkimusta tehtiin potilailla, joilla oli dokumentoitu statiini-intoleranssi. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen pieneneminen prosentteina lähtötilanteesta viikolla 12 lumelääkkeeseen verrattuna.

Yhdistelmähoito statiinien kanssa

Tutkimus 1002-047 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimus kesti 52 viikkoa, ja siihen osallistui potilaita, joilla oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Nilemndon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 779 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 522) tai lumelääkettä (n = 257) lipidejä alentavan lääkehoidon suurimman siedetyn annoksen lisäksi. Lipidejä alentavanlääkkeen suurimman siedetyn annoksen määritelmä oli statiinin suurin siedetty annos (mukaan lukien muut statiinihoito-ohjelmat kuin anto kerran vuorokaudessa, hyvin pienet annokset tai ei statiinia) annettuna yksinään tai yhdessä muiden lipidejä alentavien lääkkeiden kanssa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat simvastatiinia vähintään 40 mg vuorokaudessa.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 28–91 vuotta), ja 51 prosenttia potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 36 prosenttia naisia, 94 prosenttia valkoihoisia, 5 prosenttia tummaihoisia ja 1 prosentti aasialaisia. Lähtötason LDL-kolesterolin oli keskimäärin 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l).

Satunnaistamishetkellä statiinihoitoa sai 91 prosenttia potilaista ja 53 prosenttia potilaista sai suuriannoksista statiinihoitoa. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ($p < 0,001$). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta.

Tutkimus 1002-040 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimus kesti 52 viikkoa, ja siinä arvioitiin bempedoiinihapon turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla

oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Nilemdon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 2 230 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko bempedoiinihappoa (n = 1 488) tai lumelääkettä (n = 742) lipidejä alentavien lääkkeiden suurimman siedetyn annoksen lisäksi. Lipidilääkkeen suurimman siedetyn annoksen määritelmä oli statiinin suurin siedetty annos (mukaan lukien muut statiinihoito-ohjelmat kuin anto kerran vuorokaudessa ja hyvin pienet annokset) annettuna yksinään tai yhdessä muiden lipidilääkkeiden kanssa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat simvastatiinia vähintään 40 mg vuorokaudessa, ja potilaat, jotka saivat PCSK9:n estäjiä.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 66 vuotta (vaihteluväli: 24–88 vuotta), Potilaista 61 prosenttia oli ≥ 65 -vuotiaita, 27 prosenttia oli naisia, 96 prosenttia valkoihoisia, 3 prosenttia tummaihoisia ja 1 prosentti aasialaisia. Keskimääräinen LDL-kolesteroli lähtötilanteessa oli 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). Satunnaistamishetkellä kaikki potilaat saivat statiinihoitoa ja 50 prosenttia potilaista sai suuriannoksista statiinihoitoa. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 merkittävästi enemmän kuin lumelääke ($p < 0,001$). Bempedoiinihapporyhmässä LDL-kolesteroli laski tasolle < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) merkittävästi useammilla potilailla (32 %) kuin lumelääkeryhmässä (9 %, $p < 0,001$). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkittävästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Nilemdo-hoidon teho lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, keskimääräisenä prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 12.

| | Tutkimus 1002-047 (N = 779) | | Tutkimus 1002-040 (N = 2 230) | |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| | Nilemdo n = 522 | Lumelääke n = 257 | Nilemdo n = 1 488 | Lumelääke n = 742 |
| LDL-C ^a , n | 498 | 253 | 1 488 | 742 |
| PN-keskiarvo | -15,1 | 2,4 | -16,5 | 1,6 |
| non-HDL-C ^a , n | 498 | 253 | 1 488 | 742 |
| PN-keskiarvo | -10,8 | 2,3 | -11,9 | 1,5 |
| apo B ^a , n | 479 | 245 | 1 485 | 736 |
| PN-keskiarvo | -9,3 | 3,7 | -8,6 | 3,3 |
| TC ^a , n | 499 | 253 | 1 488 | 742 |
| PN-keskiarvo | -9,9 | 1,3 | -10,3 | 0,8 |

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, TC = kokonaiskolesteroli.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-047): atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini ja lovastatiini.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-040): atorvastatiini, simvastatiini, pravastatiini.

a. Prosenttimääräinen muutos lähtötilanteesta analysoitiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa selittäviä muuttujia olivat hoito- ja satunnaissitus ja kovariaatti oli lähtötason lipidiparametri.

Potilaat, joilla on statiini-intoleranssi

Tutkimus 1002-048 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tässä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa verrattiin lumelääkkeen ja Nilemdon tehoa LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämisessä, kun lääke lisättiin etsetimibiin potilailla, joilla oli kohonnut LDL-kolesteroliarvo, joilla oli aiemmin esiintynyt statiini-intoleranssia ja jotka eivät sietäneet statiinin pienintä hyväksyttyä aloitusannosta suurempaa annosta. Tutkimukseen osallistui 269 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 181) tai lumelääkettä (n = 88) etsetimibin 10 mg:n päiväannoksen lisänä 12 viikon ajan.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 30–86 vuotta). Potilaista 55 prosenttia oli ≥ 65 -vuotiaita, 61 prosenttia naisia, 89 prosenttia valkoihoisia, 8 prosenttia tummaihoisia, 2 prosenttia aasialaisia ja 1 prosentti muita. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Satunnaistamishetkellä 33 prosenttia bempedoiinihappoa saavista potilaista ja 28 prosenttia lumelääkettä saavista potilaista sai statiinihoitoa, jossa käytettiin enintään pienintä

hyväksytyä annosta. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ($p < 0,001$). Bempedoiinihappo pienensi myös merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuuksia (ks. taulukko 3).

Tutkimus 1002-046 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, joka kesti 24 viikkoa. Tutkimuksessa verrattiin Nilemdon tehoa lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli suurentuneen LDL-kolesterolin pitoisuuden lisäksi statiini-intoleranssi tai he eivät sietäneet kahta tai useampaa statiinia, joista yhtä pienimmällä mahdollisella annoksella. Potilaille, jotka sietivät annosta, joka oli pienempi kuin statiinin hyväksytyä aloitusannos, annettiin kyseistä annosta tutkimuksen ajan. Bempedoiinihapon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 345 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa ($n = 234$) tai lumelääkettä ($n = 111$) 24 viikon ajan. Satunnaistamishetkellä 8 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 10 prosenttia lumelääkettä saaneista potilasta sai statiinihoitoa, jossa annos oli pienempi kuin pienin hyväksytyä annos. 36 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 30 prosenttia lumelääkettä saaneista potilasta sai muuta lipidilääkitystä kuin statiinia.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 65 vuotta (vaihteluväli: 26–88 vuotta). Potilaista 58 prosenttia oli ≥ 65 -vuotiaita, 56 prosenttia oli naisia, 89 prosenttia valkoihoisia, 8 prosenttia tummaihoisia, 2 prosenttia aasialaisia ja 1 prosentti muita. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ($p < 0,001$). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta (katso taulukko 3).

Hoito ilman lipidilääkitystä

Tutkimukseen 1002-046 osallistui 133 potilasta bempedoiinihapporyhmässä ja 67 potilasta lumelääkeryhmässä. He eivät saaneet peruslääkityksenä lipidilääkettä. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke tässä alaryhmässä. Ero LDL-kolesterolin pitoisuuden pienenemisessä lähtötilanteesta viikolle 12 oli bempedoiinihappo- ja lumelääkeryhmän välillä $-22,1\%$ (CI: $-26,8\%$, $-17,4\%$; $p < 0,001$).

Taulukko 3: Nilemdo-hoidon vaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla on statiini-intoleranssi, keskimääräisenä prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 12.

| | Tutkimus 1002-048 (N = 269) | | Tutkimus 1002-046 (N = 345) | |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|
| | Nilemdo n = 181 | Lumelääke n = 88 | Nilemdo n = 234 | Lumelääke n = 111 |
| LDL-C ^a , n | 175 | 82 | 224 | 107 |
| PN-keskiarvo | -23,5 | 5,0 | -22,6 | -1,2 |
| non-HDL-C ^a , n | 175 | 82 | 224 | 107 |
| PN-keskiarvo | -18,4 | 5,2 | -18,1 | -0,1 |
| apo B ^a , n | 174 | 81 | 218 | 104 |
| PN-keskiarvo | -14,6 | 4,7 | -14,7 | 0,3 |
| TC ^a , n | 176 | 82 | 224 | 107 |
| PN-keskiarvo | -15,1 | 2,9 | -15,4 | -0,6 |

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, PN-keskiarvo = pienimmän neliösunnan keskiarvo, TC = kokonaiskolesteroli.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-048): atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, lovastatiini.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-046): atorvastatiini, simvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, lovastatiini.

a. Prosenttimääräinen muutos lähtötilanteesta analysoitiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa selittäviä muuttujia olivat hoito- ja satunnaisoisitus ja kovariaatti oli lähtötason lipidiparametri.

Kaikissa neljässä tutkimuksessa suurimmat vaikutukset LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen havaittiin jo viikolla 4, ja teho säilyi koko tutkimuksen ajan. Nämä tulokset olivat johdonmukaisia kaikissa tutkimuksissa tarkastelluissa alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, rotu, etnisyys, alue, diabeteshistoria, lähtötason LDL-kolesteroli, painoindeksi (BMI), heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian (HeFH) tila ja muu lääkitys.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset bempedoiinihapon käytöstä kohonneen kolesterolin hoidossa pediatrisissa potilasryhmissä, joissa potilaiden ikä on 4–17 vuotta (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bempedoiinihapon imeytymisessä mediaaniaika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen on 3,5 tuntia 180 mg:n Nilemdo-tabletteja käytettäessä. Bempedoiinihapon farmakokineettiset parametrit esitetään keskiarvoina (keskihajonta, SD), ellei toisin ole ilmoitettu. Bempedoiinihappoa voidaan pitää aihiolääkkeenä, jonka ACSVL1 aktivoi solunsisäisesti ETC-1002-CoA:ksi. Vakaan tilan C_{max} oli 24,8 (6,9) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 348 (120) mikrog.h/ml, kun hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille annettiin useita annoksia. Bempedoiinihapon vakaan tilan farmakokinetiikka oli yleisesti lineaarinen alueella 120–220 mg. Bempedoiinihapon farmakokinetiikassa ei tapahtunut aikasidonnaisia muutoksia, kun potilaalle annettiin toistuvasti suositeltu annos, ja bempedoiinihapon vakaa tila saavutettiin 7 vuorokaudessa. Bempedoiinihapon keskimääräinen kertymissuhde oli noin 2,3-kertainen.

Anto ruokailun yhteydessä ei vaikuttanut bempedoiinihapon oraaliseen biologiseen hyötyosuuteen, kun bempedoiinihappo annettiin 180 mg:n Nilemdo-tabletteina. Ruoka hidastaa bempedoiinihapon imeytymisnopeutta. Imeytymisvakio ruokailun yhteydessä on 0,32/h.

Jakautuminen

Bempedoiinihapon näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 18 l. Bempedoiinihappo sitoutui plasman proteiineihin 99,3-prosenttisesti, sen glukuronidi 98,8-prosenttisesti ja sen aktiivinen metaboliitti ESP15228 99,2-prosenttisesti. Bempedoiinihappo ei jakaudu punasoluihin.

Biotransformaatio

Metabolisia yhteisvaikutuksia koskevat *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo, sen aktiivinen metaboliitti ja glukuronidimuodot eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien kautta eivätkä estä tai indusoi niitä.

Bempedoiinihapon ensisijainen eliminaatioreitti on metaboloituminen asyyliglukuronidiksi. Lisäksi bempedoiinihappo muuntuu palautuvasti aktiiviseksi metaboliitiksi (ESP15228) ihmisen maksassa *in vitro* havaitun aldo-ketoreduktaasiaktiiviteetin perusteella. Toistuvan annon jälkeen ESP15228:n metaboliitti-kanta-ainesuhteen keskimääräinen plasman AUC oli 18 %, ja arvo pysyi vakaana ajan kuluessa. Kumpikin yhdiste muuntuu epäaktiiviseksi glukuronidikonjugaatiksi *in vitro* UGT2B7:n vaikutuksesta. Bempedoiinihappoa, ESP15228:ta ja niiden konjugoituneita muotoja havaittiin plasmassa. Bempedoiinihapon osuus $AUC_{0-48\text{ h}}$:sta oli suurin (46 %) ja toiseksi suurin oli sen glukuronidin osuus (30 %). ESP15228:n osuus plasma $AUC_{0-48\text{ h}}$ -arvosta oli 10 prosenttia ja sen glukuronidin osuus 11 prosenttia.

Hyperkolesterolemiapotilailla bempedoiinihapon ekvipotentin aktiivisen metaboliitin (ESP15228) vakaan tilan C_{max} oli 3,0 (1,4) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 54,1 (26,4) mikrog.h/ml. ESP15228:lla

oli todennäköisesti vähäinen vaikutus bempedoiinihapon yleiseen kliiniseen aktiivisuuteen systeemisen altistumisen ja farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella.

Eliminaatio

Bempedoiinihapon puhdistuma vakaassa tilassa (CL/F), joka määritettiin hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, oli 12,1 ml/min kerran päivässä otettavan annoksen jälkeen. Muuttumattoman bempedoiinihapon munuaispuhdistuma oli alle 2 prosenttia kokonaispuhdistumasta. Bempedoiinihapon keskimääräinen (SD) puoliintumisaika ihmisillä oli 19 (10) tuntia vakaassa tilassa.

Kun potilaille annettiin suun kautta 240 mg:n kerta-annos bempedoiinihappoa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), 62,1 prosenttia kokonaisannoksesta (bempedoiinihaposta ja sen metaboliiteista) havaittiin virtsassa, pääasiassa bempedoiinihapon asyyliglukuronidikonjugaattina, ja 25,4 % havaittiin ulosteessa. Yhteensä alle 5 prosenttia annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana bempedoiinihappona ulosteeseen ja virtsaan.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Bempedoiinihapon farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka koski kaikkia kliinisiä tutkimuksia (n = 2 261) ja jonka tarkoituksena oli arvioida munuaistoiminnan vaikutusta bempedoiinihapon vakaan tilan AUC-arvoon. Lisäksi sitä arvioitiin farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa, johon osallistuvien potilaiden munuaisten toiminta vaihteli. Potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, keskimääräinen altistuminen bempedoiinihapolle oli 1,4-kertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (90 % PI: 1,3, 1,4). Potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, se oli 1,9-kertainen (90 % PI: 1,7, 2,0) (ks. kohta 4.4).

Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on vain vähän tietoa. Kerta-annostutkimuksessa bempedoiinihapon AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla (n = 5), joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Bempedoiinihapon kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut dialyysipotilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Bempedoiinihapon ja sen metaboliitin (ESP15228) farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B), kerta-annoksen jälkeen (n = 8/ryhmä). Verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti, bempedoiinihapon keskimääräinen C_{max}-arvo oli 11 prosenttia pienempi ja AUC-arvo 22 prosenttia pienempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, vastaavat arvot pienenevät 14 ja 16 prosenttia. Tämän ei odoteta heikentävän tehoa. Siksi annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Bempedoiinihappoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Muut erityispopulasryhmät

Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet bempedoiinihapon farmakokinetiikkaan. Paino oli tilastollisesti merkitsevä kovariaatti. Painon alimpaan kvartiiliin (< 73 kg) liittyi noin 30 prosenttia suurempi altistuminen. Altistumisen suurentuminen ei ollut kliinisesti merkittävää, eikä annoksen muuttamista painon perusteella suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Bempedoiinihapo lisäsi jyrsijöiden elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa

hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta urosrotilla sekä hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta uroshiirillä. Koska nämä ovat yleisiä kasvaimia jyrsijöiden elinikäisissä biotesteissä ja kasvainten syntymekanismi johtuu jyrsijäspesifisen PPAR-alfan aktivoitumisesta, näiden kasvainten ei katsota aiheuttavan riskiä ihmisille.

Maksan painon suurenemista ja hepatosellulaarista hypertrofiaa havaittiin ainoastaan rotilla, ja nämä vaikutukset palautuivat osittain kuukauden mittaisen palautumisjakson jälkeen. Tämän jakson aikana annostus oli ≥ 30 mg/kg/vrk tai neljä kertaa ihmisten altistus annoksella 180 mg. Palautuvia, ei-haitallisia laboratorioarvojen muutoksia, jotka viittasivat näihin maksaan kohdistuneisiin vaikutuksiin, punasolu- ja koagulaatioarvojen pienenemistä sekä ureatyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista havaittiin kummallakin lajilla siedettyjä annoksia käytettäessä. Pitkäaikaistutkimuksissa haitallisen reaktion haitaton vaikutustaso (NOAEL) oli 10 mg/kg/vrk rotilla ja 60 mg/kg/vrk apinoilla, vastaten altistumista alle ihmisten altistumistason (annoksella 180 mg) ja 15 kertaa tätä altistumistasoa suurempi.

Bempedoiinihappo ei ollut teratogeeninen tai toksinen tiineenä olevien kanien alkioille tai sikiöille, kun annos oli enintään 80 mg/kg/vrk tai 12 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Elinikäisten sikiöiden määrä väheni tiineillä rotilla, joille annettiin bempedoiinihappoa 10, 30 ja 60 mg/kg/vrk organogeneesin aikana, ja sikiön paino pieneni, kun annos oli ≥ 30 mg/kg/vrk tai neljä kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (180 mg). Sikiön luustolöydösten (lapaluun tai kylkiluiden taipumisten) määrä kasvoi kaikilla annoksilla, kun altistuminen oli vähäisempää kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä kehitystutkimuksessa tiineille rotille annettiin bempedoiinihappoa 5, 10, 20 ja 30 mg/kg/vrk koko tiineyden ja imetyksen ajan. Emoon kohdistui haittavaikutuksia, kun annos oli ≥ 20 mg/kg/vrk. Elävien ja eloonjääneiden poikasten määrä pieneni sekä poikasten kasvu, oppiminen ja muisti heikkenivät, kun annos oli ≥ 10 mg/kg/vrk, jolloin emon altistuminen oli 10 mg/kg/vrk eli pienempi kuin ihmisten altistumistaso annoksella 180 mg.

Nilemdon vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Kun uros- ja naarasrotille annettiin bempedoiinihappoa ennen parittelua ja naaraille tiineyspäivään 7 asti, kiimakerrossa tapahtui muutoksia ja keltarauhasen ja kiinnittymisten määrä pieneni, kun annos oli ≥ 30 mg/kg/vrk. Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai spermaparametreihin ei havaittu, kun annos oli 60 mg/kg/vrk (4 ja 9 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistumistaso 180 mg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Kalvopäällyste

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli/PEG (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyvinyylidikloridista (PVC) / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetyt polyvinyylidikloridista (PVC) / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01/04/2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
bempedoiinihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1425/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/007 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/008 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/004 90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/005 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/006 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1425/009 10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/20/1425/010 50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/20/1425/011 100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nilemdo 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
bempedoiinihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit bempedoiinihappo



Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nilemdo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta
3. Miten Nilemdo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nilemdo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nilemdo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Nilemdo on ja miten se toimii

Nilemdo on lääke, joka vähentää LDL-kolesterolin eli niin kutsutun pahan kolesterolin (eräs rasvatyyppi) määrää veressä.

Nilemdo-valmisteen vaikuttava aine on bempedoiinihappo. Se ei ole aktiivinen ennen kuin se saapuu maksaan. Siellä se muuntuu aktiiviseen muotoon. Bempedoiinihappo vähentää kolesterolin tuotantoa maksassa ja lisää LDL-kolesterolin poistumista verestä estämällä entsyymiä (ATP-sitraattilyaasia), jota tarvitaan kolesterolin tuotannossa.

Mihin Nilemdo-valmistetta käytetään

Nilemdo-valmistetta annetaan aikuisille, joilla on primäärinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Ne ovat sairauksia, jotka suurentavat veren kolesterolipitoisuutta. Lääkettä käytetään kolesterolipitoisuutta pienentävän ruokavalion lisänä.

Nilemdo-valmistetta käytetään, jos

- potilas on käyttänyt jotakin statiinia (kuten simvastatiinia, joka on yleisesti käytetty lääke korkean kolesterolin hoitoon), mutta se ei ole pienentänyt LDL-kolesterolin pitoisuutta riittävästi
- yksinään tai yhdessä muiden kolesterolilääkkeiden kanssa, kun potilas ei siedä statiineja tai niitä ei voida käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta

Älä ota Nilemdo-valmistetta

- jos olet allerginen bempedoiinihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos käytät yli 40 mg simvastatiinia (toinen kolesterolilääke) vuorokaudessa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta,

- jos sinulla on joskus ollut kihti
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia.

Lääkäri saattaa määrätä sinut verikokeeseen, ennen kuin alat käyttää Nilemdo-valmistetta yhdessä statiinin kanssa. Verikokeella tarkastetaan, miten hyvin maksasi toimii.

Lapset ja nuoret

Nilemdo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska Nilemdo-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Nilemdo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin lääkkeitä, jotka sisältävät jotakin seuraavista aineista:

- atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini (statiineja, joilla pienennetään kolesterolipitoisuutta).
Lihassairauksien riski saattaa suurentua, kun statiineja käytetään yhdessä Nilemdo-valmisteen kanssa. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta
- bosentaani (käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
- fimasartaani (käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri, voksilapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon)

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin ja lopeta Nilemdo-valmisteen käyttö.

- **Raskaus**

Varmista ennen käyttöä, ettet ole raskaana ja että käytät tehokasta ehkäisyä lääkärin suositusten mukaisesti. Jos käytät ehkäisytabletteja ja sinulla on yli kahden päivän ajan ripulia tai oksentelua, käytä vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia tai pessaaria) seitsemän päivän ajan oireiden loppumisen jälkeen.

Jos päätät yrittää tulla raskaaksi Nilemdo-hoidon aloittamisen jälkeen, kerro asiasta lääkärille, sillä hoitoa täytyy muuttaa.

- **Imetys**

Nilemdo-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö Nilemdo rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nilemdo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nilemdo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Nielaise tabletti kokonaisena aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Jos otat enemmän Nilemdo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohtat ottaa Nilemdo-valmistetta

Toimi seuraavasti, jos huomaat unohtaneesi:

- saman päivän annoksen aiemmin päivällä: ota unohtunut annos, ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä
- edellisen päivän annoksen: ota tabletti tavanomaiseen aikaan äläkä ota unohtunutta annosta.

Jos lopetat Nilemdo-valmisteen oton

Älä lopeta Nilemdo-valmisteen ottamista ilman lääkärin lupaa, sillä kolesterolipitoisuus voi taas kohota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Yleiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- veren virtsahappoarvon suureneminen, kihti
- kipu hartioissa, säärissä tai käsivarsissa
- verikokeiden tulokset, jotka viittaavat maksaongelmiin.

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- hemoglobiiniarvon pieneneminen (hemoglobiini on punasolujen proteiini, joka kuljettaa happea)
- kohonneet kreatiniiniarvot ja veren ureatyyppi (munuaisten toiminnan laboratorikokeet)
- glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen (mittaa munuaisten toimintaa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nilemdo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nilemdo sisältää

- Vaikuttava aine on bempedoiinihappo. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa.
- Muut aineet ovat:
 - laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
 - mikrokiteinen selluloosa (E460)
 - natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
 - hydroksiopropyyliselluloosa (E463)
 - magnesiumstearaatti (E470b)
 - vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
 - osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), makrogoli/PEG (E1521)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia ja soikeita. Niiden yhdellä puolella on kaiverrus ”180” ja toisella puolella ”ESP”. Tabletin mitat: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo toimitetaan muovisissa/alumiinisissa läpipainopakkauksissa. Pakkauksessa on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kertannosläpipainopakkauksissa 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä joka maassa.

Myyntiluvan haltija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

Valmistaja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.