

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ



1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nilemdo 180 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg bempedinsyra.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 180 mg filmdragerad tablett innehåller 28,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, oval, filmdragerad tablett, cirka 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm, präglad med "180" på ena sidan och "ESP" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nilemdo är avsett för vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi som ett komplement till kost

- i kombination med en statin eller en statin i kombination med andra lipidsänkande behandlingar för patienter som inte lyckas nå LDL-C-målen med den högsta tolererade dosen av en statin (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4) eller
- ensamt eller i kombination med andra lipidsänkande behandlingar för patienter som antingen är statinintoleranta eller för vilka en statin är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen Nilemdo är en filmdragerad tablett på 180 mg en gång om dagen.

Samtidig behandling med simvastatin

När Nilemdo samadministreras med simvastatin ska simvastatindosen vara begränsad till 20 mg dagligen (eller 40 mg dagligen för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer, som inte har uppnått sina behandlingsmål med lägre doser och när nyttan väntas uppväga riskerna) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Uppgifterna är begränsade när det gäller patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (definierad som en uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), och patienter med njursjukdom i terminalfas (ESRD) på dialys har inte studerats. Ytterligare övervakning för biverkningar kan vara motiverad hos dessa patienter under behandling med Nilemdo (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Regelbundna leverfunktionstester bör övervägas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt vid användning av Nilemdo för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Varje filmdragerad tablett ska tas oralt med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig användning med simvastatin > 40 mg dagligen (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Potentiell risk för myopati vid samtidig användning av statiner

Bempedinsyra ökar plasmakoncentrationerna av statiner (se avsnitt 4.5). Patienter som får Nilemdo som tilläggsbehandling till en statin ska övervakas med avseende på biverkningar som förknippas med användning av höga statindoser. Statiner orsakar ibland myopati, som i sällsynta fall kan ta formen av rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobinuri och kan leda till döden. Alla patienter som får Nilemdo i tillägg till en statin ska informeras om den potentiella ökade risken för myopati och uppmanas att snabbt rapportera all oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna. Om sådana symtom uppträder när en patient får behandling med Nilemdo och en statin ska lipidnivåer och biverkningar noga övervakas. Dessutom bör man överväga en lägre högsta dos av samma statin eller en alternativ statin eller att avbryta behandlingen med Nilemdo och påbörja en alternativ lipidsänkande behandling. Om myopati bekräftas med en kreatinfosfokinasnivå (CPK) på > 10 × den övre gränsen för normalvärdet (ULN) ska Nilemdo och den statin som patienten tar samtidigt omedelbart sättas ut.

Myosit med CPK-nivåer > 10 × ULN rapporterades sällan med bempedinsyra och bakgrundsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatindoser > 40 mg ska inte användas tillsammans med Nilemdo (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Ökade nivåer av serumurinsyra

Bempedinsyra kan höja nivån av serumurinsyra på grund av hämning av OAT2 i njurtubuli och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi och utlösa gikt hos patienter med anamnes på gikt eller med benägenhet för gikt (se avsnitt 4.8). Behandling med Nilemdo ska avbrytas vid hyperurikemi åtföljd av symtom på gikt.

Förhöjda leverenzymnivåer

I kliniska prövningar har förhöjningar med $> 3 \times \text{ULN}$ av leverenzymerna alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) rapporterats med bempedinsyra. Dessa förhöjningar har varit asymtomatiska och inte förknippade med förhöjningar med $\geq 2 \times \text{ULN}$ av bilirubin eller med kolestas och har återgått till baslinjen med fortsatt behandling eller efter avbruten behandling. Leverfunktionstester ska utföras när behandlingen inleds. Behandling med Nilemdo ska avbrytas om en ökning av transaminaserna med $> 3 \times \text{ULN}$ kvarstår (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad erfarenhet av bempedinsyra hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (definierat som $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), och patienter med ESRD på dialys har inte undersökts (se avsnitt 5.2). Ytterligare övervakning för biverkningar kan vara motiverad för dessa patienter under behandling med Nilemdo.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte studerats (se avsnitt 5.2). Regelbundna leverfunktionstester ska övervägas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen. Patienterna ska uppmanas att sluta ta Nilemdo innan de slutar använda preventivmedel om de planerar att bli gravida.

Hjälpämnen

Nilemdo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 180 mg filmdragerad tablett (daglig dos), dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på bempedinsyra

Transportörmedierade läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier av läkemedelsinteraktion tyder på att varken bempedinsyra eller dess aktiva metabolit och glukuronidform är substrat till vanligen beskrivna läkemedelstransportörer, med undantag av bempedinsyraglukuronid, som är ett OAT3-substrat.

Probenecid

Probenecid, en hämmare av glukuronidkonjugering, studerades med avseende på möjlig inverkan på bempedinsyras farmakokinetik. Administrering av bempedinsyra 180 mg med steady-state-probenecid ledde till en 1,7-faldig ökning av bempedinsyra-AUC (area under kurva) och en 1,9-faldig ökning av AUC för bempedinsyrans aktiva metabolit (ESP15228). Dessa ökningarna är inte kliniskt relevanta och påverkar inte doseringsrekommendationerna.

Effekter av bempedinsyra på andra läkemedel

Statiner

De farmakokinetiska interaktionerna mellan bempedinsyra 180 mg och simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg och rosuvastatin 40 mg utvärderades i kliniska prövningar. Administrering av en enkeldos simvastatin 40 mg med steady-state-bempedinsyra 180 mg ledde till en 2-faldig ökning

av exponeringen för simvastatinsyra. 1,4-faldiga till 1,5-faldiga ökning av AUC för atorvastatin, pravastatin och rosuvastatin (administrerade som enkeldoser) och/eller deras huvudmetaboliter observerades vid samadministrering med bempedinsyra 180 mg. Större ökning observerades när dessa statiner samadministrerades med en supratherapeutisk 240 mg-dos bempedinsyra (se avsnitt 4.4).

Transportörmedierade läkemedelsinteraktioner

Bempedinsyra och dess glukuronid verkar svagt hämmande på OATP1B1 och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samadministrering av bempedinsyra med läkemedel som är substrat för OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir och statiner såsom atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin och simvastatin [se avsnitt 4.4]) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

Bempedinsyra hämmar OAT2 *in vitro*, vilket kan vara den mekanism som ligger bakom mindre förhöjningar av kreatinin och urinsyra i serum (se avsnitt 4.8). Bempedinsyrans hämning av OAT2 har även potential att öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat för OAT2. Bempedinsyra kan även ge en svag hämning av OAT3 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Ezetimib

AUC och C_{max} för totalt ezetimib (ezetimib och dess glukuronidform) och ezetimibglukuronid ökade med omkring 1,6 respektive 1,8 gånger när en enkeldos ezetimib togs med steady-state-bempedinsyra. Denna ökning beror sannolikt på bempedinsyrans hämning av OATP1B1 som leder till minskat upptag i levern och därefter minskad eliminering av ezetimibglukuronid. Ökningen av AUC och C_{max} för ezetimib var mindre än 20 %. Dessa ökning är inte kliniskt betydelsefulla och påverkar inte doseringsrekommendationerna.

Andra interaktioner som studerats

Bempedinsyra hade ingen inverkan på farmakokinetiken eller farmakodynamiken av metformin eller farmakokinetiken av de orala preventivmedlen noretisteron/etinylöstradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nilemdo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av bempedinsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier med bempedinsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Eftersom bempedinsyra minskar kolesterolsyntesen och eventuellt syntesen av andra kolesterolderivat som behövs för normal fosterutveckling, kan Nilemdo orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. Nilemdo ska sättas ut före befruktning eller så snart graviditet konstateras (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om bempedinsyra/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar ska kvinnor som tar Nilemdo inte amma sina barn. Nilemdo är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Nilemdo på fertiliteten hos människa. På grundval av djurstudier förväntas inga effekter av Nilemdo på reproduktion eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nilemdo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för bempedinsyra har studerats i fyra kontrollerade kliniska fas 3-studier (N = 3 621) som inbegrep patienter med hyperkolesterolemi på maximal tolererad statindos (två studier; n = 3 008) och patienter på ingen eller låg statindos (två studier; n = 613). De vanligaste biverkningarna med bempedinsyra under pivotala prövningar var hyperurikemi (3,8 %), smärta i extremiteter (3,1 %) och anemi (2,5 %). Fler patienter på bempedinsyra avbröt behandlingen jämfört med patienter på placebo på grund av muskelspasmer (0,7 % jämfört med 0,3 %), diarré (0,5 % jämfört med < 0,1 %), smärta i extremiteter (0,4 % jämfört med 0) och illamående (0,3 % jämfört med 0,2 %), även om skillnaderna mellan bempedinsyra och placebo inte var signifikanta.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar som rapporterats med bempedinsyra visas per organsystemklass och frekvens i tabell 1.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass (SOC)	Biverkningar	Frekvenskategorier
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Vanliga
	Minskning av hemoglobin	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Gikt	Vanliga
	Hyperurikemi ^a	Vanliga
Lever och gallvägar	Ökning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Ökning av alaninaminotransferas	Mindre vanliga
	Förhöjning av resultat av leverfunktionstester	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremiteter	Vanliga
Njurar och urinvägar	Ökning av kreatinin i blodet	Mindre vanliga
	Ökning av urea i blodet	Mindre vanliga
	Minskad glomerulär filtrationshastighet	Mindre vanliga

a. Hyperurikemi innefattar hyperurikemi och förhöjd urinsyra i blodet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda leverenzymnivåer

Förhöjda nivåer av levertransaminaser (ASAT och/eller ALAT) har rapporterats med bempedinsyra. I kontrollerade kliniska studier var incidensen av förhöjningar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) av levertransaminaser 0,7 %

för patienter som behandlades med bempedinsyra och 0,3 % för placebo. Dessa förhöjningar av transaminaser var inte förknippade med andra tecken på nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Ökade nivåer av serumurinsyra

Förhöjda nivåer av serumurinsyra observerades i kliniska prövningar med bempedinsyra som troligen var relaterade till hämning av OAT2 i njurtubuli (se avsnitt 4.5). I poolade placebokontrollerade prövningar observerades en genomsnittlig ökning med 0,8 mg/dl (47,6 mikromol/l) av urinsyra jämfört med vid baslinjen med bempedinsyra vid vecka 12. Förhöjningarna av serumurinsyra inträffade vanligen inom de första 4 veckorna av behandlingen och serumurinsyran återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut. Gikt rapporterades hos 1,4 % av patienterna som behandlades med bempedinsyra och hos 0,4 % av patienterna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4). I båda behandlingsgrupperna var det mer sannolikt att patienter som rapporterade gikt hade en sjukdomshistoria med gikt och/eller baslinjenivåer av urinsyra över ULN.

Effekter på serumkreatinin och ureakvävenivåer i blodet

Bempedinsyra har visat sig öka nivåerna av serumkreatinin och ureakväve i blodet (BUN). I de poolade placebokontrollerade prövningarna observerades en genomsnittlig ökning med 0,05 mg/dl (4,4 mikromol/l) av serumkreatinin och en genomsnittlig ökning med 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) av BUN jämfört med baslinjen observerades med bempedinsyra vid vecka 12. De förhöjda nivåerna av serumkreatinin och BUN inträffade vanligtvis under de första 4 veckorna av behandlingen, förblev sedan stabila och återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut.

De observerade ökningarna av serumkreatinin kan vara förknippade med bempedinsyras hämning av OAT2-beroende sekretion av kreatinin från njurtubuli (se avsnitt 4.5), vilket speglar en interaktion mellan läkemedel och endogent substrat och inte tycks tyda på försämrad njurfunktion. Denna effekt ska beaktas vid tolkningen av förändringar av beräknad kreatininclearance hos patienter på Nilemdo, i synnerhet hos patienter med sjukdomar eller som står på läkemedel som kräver övervakning av beräknad kreatininclearance.

Minskning av hemoglobin

Minskning av hemoglobin observerades i kliniska prövningar med bempedinsyra. I de poolade placebokontrollerade prövningarna minskade hemoglobin från baslinjen med ≥ 20 g/l, och $<$ undre gränsen för normalt (LLN) observerades hos 4,6 % av patienterna i bempedinsyragruppen jämfört med 1,9 % av patienterna på placebo. Över 50 g/l och minskningar av hemoglobin motsvarande $<$ LLN rapporterades med motsvarande frekvenser i bempedinsyra- och placebogrupporna (0,2 % i båda grupperna). Minskningen av hemoglobin inträffade oftast under de första 4 veckorna av behandlingen och hemoglobinet återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut. Bland patienter som hade normala hemoglobinvärden vid baslinjen hade 1,4 % i bempedinsyragruppen och 0,4 % i placebogruppen hemoglobinvärden som låg under LLN under behandlingen. Anemi rapporterades hos 2,5 % av de patienter som behandlades med bempedinsyra och hos 1,6 % av de patienter som fick placebo.

Äldre patienter

Av de 3 621 patienter som behandlades med bempedinsyra i placebokontrollerade studier var 2 098 (58 %) patienter $>$ 65 år. Ingen övergripande skillnad i säkerhet observerades mellan äldre och yngre populationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser på upp till 240 mg/dag (1,3 gånger den rekommenderade dosen) har administrerats i kliniska prövningar utan belägg för dosbegränsande toxicitet.

Inga biverkningar observerades i djurstudier vid upp till 14 gånger högre exponering än hos patienter som behandlas med bempedinsyra 180 mg en gång dagligen.

Det finns ingen specifik behandling för en överdos av Nilemdo. I händelse av överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder sättas in vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar serumlipidnivåerna, övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna, ATC-kod: C10AX15

Verkningsmekanism

Bempedinsyra är en hämmare av adenosintrifosfatcitratlyas (ACL) som sänker nivåerna av lipoproteinkolesterol med låg densitet (LDL-C) genom att hämma kolesterolsyntesen i levern. ACL är ett enzym uppströms om 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-koenzym A-reduktas (HMG-CoA-reduktas) i biosyntesvägen för kolesterol. Bempedinsyra kräver aktivering av koenzym A (CoA) genom mycket långkedjigt acyl-CoA-syntetas 1 (ACSVL1) till ETC-1002-CoA. ACSVL1 uttrycks primärt i levern och inte i skelettmuskulaturen. Hämmning av ACL genom ETC-1002-CoA ger nedsatt kolesterolsyntes i levern och sänker LDL-C-nivåerna i blodet genom uppreglering av receptorer av lipoprotein med låg densitet. Dessutom leder hämmning av ACL genom ETC-1002-CoA till samtidig dämpning av biosyntesen av fettsyror i levern.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av bempedinsyra ensamt och i kombination med andra lipidmodifierande läkemedel minskar nivåerna av LDL-C, icke-högdensitets lipoproteinkolesterol (icke-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) och total kolesterol (TC) hos patienter med hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi.

Eftersom patienter med diabetes löper hög risk för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom ingick patienter med diabetes mellitus i de kliniska prövningarna med bempedinsyra. Bland patientundergrupperna med diabetes konstaterades lägre nivåer av HbA1c jämfört med placebo (i genomsnitt 0,2 %). Hos patienter utan diabetes observerades ingen skillnad i HbA1c mellan bempedinsyra och placebo, och det fanns inga skillnader i hypoglykemifrekvenserna.

Hjärtats elektrofysiologi

Vid en dos på 240 mg (1,3 gånger den godkända rekommenderade dosen) förlängs inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Nilemdo på hjärt-kärlsjukdom och hjärt-kärldödlighet har ännu inte fastställts.

Effekten av Nilemdo undersöktes i fyra randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade multicenterprövningar med 3 623 vuxna patienter med hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi och med 2 425 patienter randomiserade till bempedinsyra. Alla patienter fick bempedinsyra 180 mg eller placebo oralt en gång dagligen. I två prövningar tog patienterna lipidmodifierande bakgrundsbehandlingar bestående av en högsta tolererad dos av statin med eller utan andra lipidmodifierande behandlingar. Två prövningar utfördes med patienter med dokumenterad

statintolerans. Det primära effektmåttet i alla fas 3-prövningar var den genomsnittliga minskningen av LDL-C i procent från baslinjen vid vecka 12 jämfört med placebo.

Kombinationsbehandling med statiner

Studie 1002-047 var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning under 52 veckor hos patienter med hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi. Effekten av Nilemdo utvärderades vid vecka 12. Prövningen omfattade 779 patienter som randomiserades i förhållandet 2:1 för att antingen få bempedinsyra (n = 522) eller placebo (n = 257) som tillägg till högsta tolererade lipidsänkande behandling. Högsta tolererade lipidsänkande behandling definierades som en högsta tolererad statindos (inklusive andra statinregimer än daglig dosering och inga till mycket låga doser) ensamt eller i kombination med andra lipidsänkande behandlingar. Patienter som behandlades med simvastatin 40 mg/dag eller högre uteslöts från prövningen.

Genomsnittsåldern vid baslinjen var 64 år (intervall: 28–91 år), 51 % var ≥ 65 år, 36 % var kvinnor, 94 % var vita, 5 % var svarta och 1 % var asiater. Den genomsnittliga nivån av LDL-C vid baslinjen var 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Vid tidpunkten för randomisering fick 91 % av patienterna statinbehandling och 53 % fick högintensiv statinbehandling. Bempedinsyra minskade LDL-C-halterna signifikant från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). Bempedinsyra gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC.

Studie 1002-040 var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning under 52 veckor som utvärderade säkerhet och effekt av bempedinsyra hos patienter med hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi. Effekten av Nilemdo utvärderades vid vecka 12. Prövningen omfattade 2 230 patienter som randomiserades i förhållandet 2:1 för att antingen få bempedinsyra (n = 1 488) eller placebo (n = 742) som tillägg till högsta tolererade lipidsänkande behandling. Högsta tolererade lipidsänkande behandling definierades som en högsta tolererad statindos (inklusive andra statinregimer än daglig dosering och mycket låga doser) enbart eller i kombination med andra lipidsänkande behandlingar. Patienter som stod på simvastatin 40 mg/dag eller mer uteslöts från prövningen.

Genomsnittsåldern vid baslinjen var 66 år (intervall: 24–88 år), 61 % var ≥ 65 år, 27 % var kvinnor, 96 % var vita, 3 % var svarta och 1 % var asiater. Den genomsnittliga nivån av LDL-C vid baslinjen var 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). Vid tidpunkten för randomisering fick alla patienter statinbehandling och 50 % fick högintensiv statinbehandling. Bempedinsyra minskade LDL-C-halterna signifikant från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). En signifikant högre andel patienter uppnådde en LDL-C-halt på < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) i gruppen med bempedinsyra jämfört med placebo vid vecka 12 (32 % jämfört med 9 %, $p < 0,001$) och bempedinsyra gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC (se tabell 2).

Tabell 2: Behandlingseffekter av Nilemdo jämfört med placebo hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12

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

apo B = apolipoprotein B, HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet, LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet, LS = minsta kvadratmetoden, TC = total kolesterol.

Bakgrundsstatin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin och lovastatin.
Bakgrundsstatin (1002-040): atorvastatin, simvastatin och pravastatin.

- a. Procentuell förändring från baslinjen analyserades med kovariansanalys (ANCOVA) med behandlings- och randomiseringsstrata som faktorer och lipidparameter vid baslinjen som en kovariat.

Statinintoleranta patienter

Studie 1002-048 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12 veckor lång multicenterstudie för att utvärdera effekten av Nilemdo jämfört med placebo när det gällde att sänka LDL-C som tillägg till ezetimib hos patienter med förhöjt LDL-C som hade en historik med statinintolerans och inte tolererade mer än den lägsta godkända startdosen av en statin. Prövningen inkluderade 269 patienter som randomiserades 2:1 för att få antingen bempedinsyra (n = 181) eller placebo (n = 88) som tillägg till ezetimib 10 mg dagligen i 12 veckor.

Genomsnittsåldern vid baslinjen var 64 år (intervall: 30–86 år), 55 % var ≥ 65 år, 61 procent var kvinnor, 89 % var vita, 8 % var svarta, 2 % var asiater och 1 % övriga. Medelvärdet för LDL-C vid baslinjen var 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Vid tidpunkten för randomiseringen fick 33 % av patienterna på bempedinsyra jämfört med 28 % av dem på placebo statinbehandling med mindre än eller lika med de lägsta godkända doserna. Bempedinsyra gav en signifikant minskning av LDL-C från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). Bempedinsyra gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC (se tabell 3).

Studie 1002-046 var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning under 24 veckor som utvärderade effekten av Nilemdo jämfört med placebo hos patienter med förhöjda nivåer av LDL-C som var statinintoleranta eller inte kunde tolerera två eller fler statiner, en vid den lägsta dosen. Patienter som kunde tolerera en dos som var lägre än den godkända startdosen av en statin fick kvarstå på den dosen under studien. Effekten av bempedinsyra utvärderades vid vecka 12. Prövningen omfattade 345 patienter randomiserade i förhållandet 2:1 för att antingen få bempedinsyra (n = 234) eller placebo (n = 111) under 24 veckor. Vid tidpunkten för randomisering fick 8 % av patienterna på bempedinsyra jämfört med 10 % på placebo statinbehandling vid en dos som var lägre än de lägsta godkända doserna och 36 % av patienterna på bempedinsyra jämfört med 30 % av patienterna på placebo fick andra lipidmodifierande behandlingar som inte bestod av statin.

Genomsnittsåldern vid baslinjen var 65 år (intervall: 26–88 år), 58 % var ≥ 65 år, 56 % var kvinnor, 89 % var vita, 8 % var svarta, 2 % var asiater och 1 % övriga. Den genomsnittliga nivån av LDL-C vid baslinjen var 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedinsyra gav en signifikant minskning av LDL-C från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). Bempedinsyra gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC (se tabell 3).

Behandling vid frånvaro av lipidmodifierande behandlingar

I studie 1002-046 fick 133 patienter i gruppen med bempedinsyra och 67 patienter i gruppen med placebo inte någon lipidmodifierande bakgrundsbehandling. Bempedinsyra gav en signifikant minskning av LDL-C från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo i denna undergrupp. Skillnaden mellan bempedinsyra och placebo i genomsnittlig procentuell förändring av LDL-C från baslinjen till vecka 12 var -22,1 % (KI: -26,8 %, -17,4 %, $p < 0,001$).

Tabell 3: Behandlingseffekter av Nilemdo jämfört med placebo hos statinintoleranta patienter – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12

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

apo B = apolipoprotein B, HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet, LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet, LS = minsta kvadratmetoden, TC = total kolesterol.

Bakgrundsstatin (1002-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin och lovastatin.

Bakgrundsstatin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin och lovastatin.

a. Procentuell ändring från baslinjen undersöktes genom analys av kovarians (ANCOVA) med behandlings- och randomiseringsstrata som faktorer och lipidparameter vid baslinjen som kovariat.

I alla fyra prövningar observerades de maximala LDL-C-sänkande effekterna så tidigt som vecka 4 och effekten bibehölls under prövningarna. Dessa resultat var konsekventa över alla undergrupper som studerades i de olika av prövningarna, inklusive ålder, kön, etnicitet, region, anamnes med diabetes, LDL-C vid baslinjen, kroppsmasseindex (BMI), HeFH-status och bakgrundsbehandlingar.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för bempedinsyra för den pediatrika populationen från 4 år till yngre än 18 år för behandling av förhöjt kolesterol (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiska data visar att bempedinsyra tas upp med en mediantid till maximal koncentration på 3,5 vid administrering av Nilemdo 180 mg tabletter. De farmakokinetiska parametrarna för bempedinsyra visas som medelvärde (standardavvikelse [SD]) om inte annat anges. Bempedinsyra kan betraktas som ett proläkemedel som aktiveras intracellulärt av ACSVL1 till ETC-1002-CoA. Steady-state-C_{max} och AUC efter administrering av flera doser till patienter med hyperkolesterolemi var 24,8 (6,9) mikrogram/ml respektive 348 (120) mikrogram-h/ml. Bempedinsyrans steady-state-farmakokinetik var generell linjär i ett intervall från 120 mg till 220 mg. Det fanns inga tidsberoende förändringar av bempedinsyrans farmakokinetik efter upprepad administrering av den rekommenderade dosen, och steady-state för bempedinsyra uppnåddes efter 7 dagar. Den genomsnittliga ackumuleringen av bempedinsyra var omkring 2,3 gånger.

Samtidig administrering av föda hade ingen effekt på den orala biotillgängligheten för bempedinsyra vid administrering som Nilemdo 180 mg tabletter. Föda sänker absorptionshastigheten för bempedinsyra. Absorptionshastighetskonstanten med föda är 0,32/timme.

Distribution

Den påvisbara distributionsvolymen (V/F) för bempedinsyra var 18 l. Plasmaproteinbindningen för bempedinsyra, dess glukuronid och dess aktiva metabolit, ESP15228, var 99,3 %, 98,8 % respektive 99,2 %. Bempedinsyra tas inte upp i röda blodkroppar.

Metabolism

Enligt metaboliska *in vitro*-studier metaboliseras varken bempedinsyra eller dess aktiva metabolit eller glukuronidformer av och varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzym.

Den primära elimineringsvägen för bempedinsyra är metabolisering till acylglukuronid. Bempedinsyra omvandlas också reversibelt till en aktiv metabolit (ESP15228) baserat på aldo-keto-reduktasaktivitet som observerats *in vitro* från human lever. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans för ESP15228 i blodet efter upprepad dosering var 18 % och förblev konstant över tid. Båda föreningarna omvandlas till inaktiva glukuronidkonjugat *in vitro* av UGT2B7. Bempedinsyra, ESP15228 och deras respektive konjugerade former upptäcktes i plasma, där bempedinsyra stod för den största delen (46 %) av AUC_{0-48 tim} och dess glukuronid för den näst största andelen (30 %). ESP15228 och dess glukuronid representerade 10 % respektive 11 % av AUC_{0-48 tim} i plasma.

Steady-state-C_{max} och -AUC för den ekvipotenta aktiva metaboliten (ESP15228) av bempedinsyra hos patienter med hyperkolesterolemi var 3,0 (1,4) mikrogram/ml respektive 54,1 (26,4) mikrogram·h/ml. ESP15228 bidrog sannolikt endast i låg grad till den totala kliniska aktiviteten av bempedinsyra baserat på systemisk exponering och farmakokinetiska egenskaper.

Eliminering

Steady-state-clearance (CL/F) av bempedinsyra fastställd från en populationsfarmakokinetisk analys på patienter med hyperkolesterolemi var 12,1 ml/min efter dosering en gång dagligen. Renal clearance av oförändrad bempedinsyra utgjorde mindre än 2 % av total clearance. Medelvärde (SD) för halveringstiden för bempedinsyra hos människa var 19 (10) timmar vid steady state.

Efter en oral engångsadministrering av 240 mg bempedinsyra (1,3 gånger den godkända rekommenderade dosen) återfanns 62,1 % av den totala dosen (bempedinsyra och dess metaboliter) i urin, huvudsakligen som acylglukuronidkonjugatet av bempedinsyra, och 25,4 % återfanns i avföring. Mindre än 5 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrad bempedinsyra i avföring och urin tillsammans.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för bempedinsyra utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av sammanställda data från alla kliniska prövningar (n = 2 261) för att bedöma njurfunktionen vid steady state-AUC för bempedinsyra och i en farmakokinetisk enkeldosstudie hos patienter med varierande njurfunktionsgrad. Jämfört med patienter med normal njurfunktion var medel exponeringarna för bempedinsyra hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion 1,4 gånger högre (90 % PI: 1,3; 1,4) respektive 1,9 gånger högre (90 % PI: 1,7; 2,0) (se avsnitt 4.4).

Informationen för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är begränsad. I en enkeldosstudie var AUC för bempedinsyra 2,4 gånger högre hos patienter (n = 5) med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. I de kliniska studierna av bempedinsyra har det inte ingått patienter med ESRD på dialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för bempedinsyra och dess metabolit (ESP15228) studerades hos patienter med normal leverfunktion eller lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B) efter en enkeldos (n = 8/grupp). Jämfört med patienter med normal leverfunktion minskade medelvärdet av C_{max} och AUC för bempedinsyra med 11 % respektive 22 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och med 14 % respektive 16 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Detta förväntas inte leda till lägre effektivitet. Därför krävs ingen dosjustering för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Bempedinsyra studerades inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Andra särskilda populationer

Farmakokinetiken för bempedinsyra påverkades inte av ålder, kön eller etnicitet. Kroppsvikten var en statistiskt signifikant kovariat. Den lägsta kvartilen för kroppsvikt (< 73 kg) var förknippad med en omkring 30 % större exponering. Exponeringsökningen var inte kliniskt signifikant och inga dosjusteringar rekommenderas på grund av vikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Standarduppsättningen av gentoxicitetsstudier har inte identifierat någon mutagen eller klastogen risk hos bempedinsyra. I fullständiga livstidsstudier av carcinogenicitet på gnagare ökade bempedinsyra incidensen av levercellstumörer och follikulära tumörer i sköldkörteln hos hanråttor och av levercellstumörer hos hanmöss. Eftersom dessa tumörer är vanliga tumörer som observeras i livstidsbioanalyser på gnagare och mekanismen för tumörigenes är sekundär till en gnagarspecifik PPAR-alfaaktivering anses dessa tumörer inte vara överförbara till någon risk för människor.

Ökad levervikt och levercellshypertrofi observerades enbart hos råttor och gick delvis tillbaka efter 1 månads återhämtning vid ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gånger exponeringen hos människa vid 180 mg. Reversibla icke-negativa förändringar av laboratorieparametrar som tydde på levereffekter, minskning av nivåerna av röda blodkroppar och koagulationsparametrar samt förhöjningar av ureakväve och kreatinin observerades hos båda arterna vid tolererade doser. NOAEL för negativa reaktioner i de kroniska studierna var 10 mg/kg/dag hos råttor och 60 mg/kg/dag hos apa i samband med exponeringar mindre än respektive 15 gånger större än den hos människa vid 180 mg.

Bempedinsyra var inte teratogent eller toxiskt för embryon eller foster hos dräktiga kaniner vid doser på upp till 80 mg/kg/dag eller 12 gånger större än den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. Dräktiga råttor som fick bempedinsyra vid doser på 10, 30 och 60 mg/kg/dag under organogenesen hade minskat antal livsdugliga foster och minskad fostervikt vid ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gånger den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. Ökad incidens av skelettfynd hos foster (böjda skulderblad och revben) observerades vid alla doser, vid exponeringar under den

systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie visade dräktiga råttor som fick bempedinsyra vid doserna 5, 10, 20 och 30 mg/kg/dag under dräktighet och digivning negativa maternella effekter vid ≥ 20 mg/kg/dag och minskat antal levande avkomma och sämre överlevnad, inlärningsförmåga och minne hos avkomman vid ≥ 10 mg/kg/dag, vid maternell exponering på 10 mg/kg/dag, mindre än exponeringen hos människa vid 180 mg.

Inga data finns tillgängliga om effekten av Nilemdo på fertilitet hos människa. Administrering av bempedinsyra till han- och honråttor före parningen och till dräktighetsdag 7 hos honor ledde till förändringar av östruscykeln, minskat antal gulkroppar och implantat vid ≥ 30 mg/kg/dag utan några effekter på fertilitet hos han- eller honråttor eller spermieparametrar vid 60 mg/kg/dag (4 respektive 9 gånger den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E470b)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Filmdragering

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Makrogol/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC)/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

Endosblister av polyvinylklorid (PVC)/aluminium.

Förpackningsstorlekar om 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01/04/2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Luitpoldstrasse 1

85276 Pfaffenhofen

Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nilemdo 180 mg filmdragerade tabletter
bempedinsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 180 mg bempedinsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

10 filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

10 x 1 filmdragerad tablett

50 x 1 filmdragerad tablett

100 x 1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1425/001 10 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/007 14 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/003 30 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/008 84 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/004 90 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/005 98 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/006 100 filmdragerade tabletter
EU/1/20/1425/009 10 x 1 filmdragerad tablett
EU/1/20/1425/010 50 x 1 filmdragerad tablett
EU/1/20/1425/011 100 x 1 filmdragerad tablett

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nilemdo 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nilemdo 180 mg filmdragerade tabletter
bempedinsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi-Sankyo (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Nilemdo 180 mg filmdragerade tabletter bempedinsyra



Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nilemdo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nilemdo
3. Hur du tar Nilemdo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nilemdo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nilemdo är och vad det används för

Vad Nilemdo är och hur det fungerar

Nilemdo är ett läkemedel som sänker nivåerna av ”dåligt” kolesterol (kallas även LDL-kolesterol) som är en typ av fett i blodet.

Nilemdo innehåller den aktiva substansen bempedinsyra som är inaktiv tills den kommer till levern där den ändras till sin aktiva form. Bempedinsyra minskar produktionen av kolesterol i levern och gör så att mer LDL-kolesterol försvinner från blodet genom att blockera ett enzym (ATP-citratlyas) som krävs för produktionen av kolesterol.

Vad Nilemdo används för

Nilemdo ges till vuxna med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som är tillstånd som orsakar höga kolesterolhalter i blodet. Det ges som tillägg till en kolesterolsänkande kost.

Nilemdo ges

- om du har använt en statin (till exempel simvastatin, ett vanligt läkemedel för behandling av högt kolesterol) och detta inte sänker halten av LDL-kolesterol tillräckligt
- ensamt eller tillsammans med andra kolesterolsänkande läkemedel när statiner inte tolereras eller inte kan användas.

2. Vad du behöver veta innan du tar Nilemdo

Ta inte Nilemdo

- om du är allergisk mot bempedinsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid
- om du ammar
- om du tar mer än 40 mg simvastatin dagligen (ett annat läkemedel som används för att sänka kolesterolet).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Nilemdo

- om du någon gång haft gikt
- om du har svåra njurproblem
- om du har allvarliga leverproblem.

Din läkare kan ta blodprov innan du börjar ta Nilemdo. Syftet med detta är att kontrollera hur bra din lever fungerar.

Barn och ungdomar

Nilemdo får inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Behandling med Nilemdo har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Nilemdo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala i synnerhet om för läkare om du tar läkemedel med någon av följande aktiva substanser:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (dessa används för att sänka kolesterolhalten och har samlingsnamnet statiner).
Risken för muskelsjukdom kan öka om man tar både en statin och Nilemdo. Tala omedelbart om för läkaren om du upplever en oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet.
- bosentan (används för att hantera ett tillstånd som kallas pulmonell arteriell hypertoni).
- fimasartan (används för att behandla högt blodtryck och hjärtsvikt).
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (används för att behandla hepatit C).

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid, försöker bli gravid eller tror att du kan vara gravid, eftersom det finns en risk att det kan skada det ofödda barnet. Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel, kontakta omedelbart läkare och sluta ta Nilemdo.

- **Graviditet**

Innan du börjar behandlas ska du bekräfta att du inte är gravid och att du använder effektiva preventivmedel enligt din läkares rekommendation. Om du använder p-piller och får diarré eller kräkningar som varar längre än 2 dagar måste du använda en alternativ preventivmetod (t.ex. kondom eller pessari) i 7 dagar efter att symtomen har gått över.

Om du efter påbörjad behandling med Nilemdo kommer fram till att du vill bli gravid ska du tala om detta för läkaren, eftersom din behandling då måste ändras.

- **Amning**

Ta inte Nilemdo om du ammar, eftersom det inte är känt om Nilemdo utsöndras i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Nilemdo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Nilemdo innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Nilemdo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen.

Svälj tabletten hel tillsammans med mat eller mellan måltiderna.

Om du har tagit för stor mängd av Nilemdo

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Nilemdo

Om du inser att du har glömt

- en dos sent på dagen, ta den missade dosen och ta sedan nästa dos dagen därpå vid den vanliga tiden.
- den föregående dagens dos, ta tabletten vid den vanliga tiden och kompensera inte för den glömda dosen.

Om du slutar att ta Nilemdo

Sluta inte att ta Nilemdo utan din läkares medgivande, eftersom det kan leda till att ditt kolesterolvärde stiger igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- förhöjda halter av urinsyra i blodet, gikt
- smärta i axlar, ben eller armar
- resultat av blodprover som tyder på onormal leverfunktion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- minskade nivåer av hemoglobin (ett protein i de röda blodkropparna som transporterar syre)

- förhöjt kreatinin och ureakväve i blodet (laboratorietester av njurfunktionen)
- minskad glomerulär filtrationshastighet (ett mått på hur bra njurarna fungerar).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nilemdo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum, som anges på blisterförpackningen efter ”EXP” och på ytterkartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bempedinsyra. Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg bempedinsyra.
- Övriga innehållsämnen är:
 - laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2 under ”Nilemdo innehåller laktos och natrium”)
 - mikrokristallin cellulosa (E460)
 - natriumstärkelseglykolat, (typ A) (se slutet av avsnitt 2 under ”Nilemdo innehåller laktos och natrium”)
 - hydroxipropylcellulosa (E463)
 - magnesiumstearat (E470b)
 - kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
 - delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203), talk (E553b), titandioxid (E171), makrogol/PEG (E1521).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tablettorna är vita till benvita, ovala och är präglade med ”180” på ena sidan och ”ESP” på den andra sidan. Tablettdimensioner: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo levereras i blisterförpackningar av plast och aluminium i kartonger med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller endosblister i kartonger med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tillverkare

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.