

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nilemndo 180 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 180 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 28,5 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla sem er um það bil 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm með ígreypu „180“ á annarri hliðinni og „ESP“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kólesterólhækkun í blóði og blönduð blóðfituröskun

Nilemndo er ætlað fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun í blóði (arfbblendna ættgenga og sem ekki er ættgeng) eða blandaða blóðfituröskun, sem viðbót við mataræði:

- í samsettri meðferð með statíni eða statíni með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki ná viðmiðunarmörkum fyrir lágbéttnikólesteról (LDL-kólesteról) með hámarks þolanlegum skammti af statíni (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4) eða,
- eitt sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem þola ekki statín eða þar sem frábending er fyrir notkun statína.

Hjarta- og æðasjúkdómur

Nilemndo er ætlað fullorðnum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm, eða mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómi vegna æðakölkunar, sem viðbót við leiðréttingu annarra áhættuþátta, til þess að draga úr hættu fyrir hjarta- og æðakerfið með því að lækka LDL-kólesterólgildi:

- hjá sjúklingum sem eru á þolanlegum hámarksskammti af statíni með eða án ezetimíbs, eða
- sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ezetimíbi hjá sjúklingum sem hafa óþol fyrir statíni eða hafa frábendingu við statíni.

Sjá niðurstöður rannsóknar með tilliti til áhrifa á LDL-kólesteról, hjarta- og æðatilvik og þá hópa sem rannsakaðir voru, í kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Nilemndo er ein 180 mg filmuhúðuð tafla tekin einu sinni á dag.

Samhliða meðferð með simvastatíni

Þegar Nilemdo er gefið samhliða simvastatíni skal takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á dag (eða 40 mg á dag handa sjúklingum með verulega kólesterólhækkun í blóði og mikla hættu á fylgikvillum í hjarta og æðum, sem hafa ekki náð meðferðarmarkmiðum sínum á lægri skömmtum og þegar búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en hugsanleg áhætta) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem eru í skilun (sjá kafla 5.2). Nauðsynlegt getur verið að fylgjast náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum við gjöf Nilemdo (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh A og B). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh C). Íhuga skal reglubundnar prófanir á lifrastarfsemi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Nilemdo hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Taka skal hverja filmuhúðaða töflu inn með eða án matar. Töflurnar á að gleypa heilar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðgangi (sjá kafla 4.6).
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).
- Samhliða notkun með simvastatíni > 40 mg á dag (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hugsanleg hættu á vöðvakvilla við samhliða notkun statína

Bempedósýra eykur plasmabéttni statína (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Nilemdo sem viðbótarmeðferð með statínum með tilliti til aukaverkana sem tengjast notkun stórra skammta af statínum. Statín geta valdið vöðvakvilla. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur vöðvakvilli komið fram sem rákvöðvalýsa með eða án bráðrar nýrnabilunar í kjölfar vöðvarauðamigu og getur leitt til dauða. Láta skal alla sjúklinga sem fá Nilemdo auk statíns vita um hugsanlega aukna hættu á vöðvakvilla og ráðleggja þeim að tilkynna tafarlaust um óútskýrðan vöðvaverk, eymsli eða máttleysi. Ef slík einkenni koma fram á meðan sjúklingur fær meðferð með Nilemdo og statíni, skal íhuga lægri hámarksskammt af sama statíni eða öðru statíni, eða hætta notkun Nilemdo og hefja aðra blóðfitulækkandi meðferð þar sem haft er náið eftirlit með blóðfitugildum og aukaverkunum. Ef vöðvakvilli er staðfestur með gildum kreatínfosfókínasa (CPK) sem eru > 10 × efri mörk eðlilegra gilda (ULN), skal tafarlaust hætta notkun Nilemdo og þess statíns sem sjúklingurinn tekur.

Mjög sjaldan var greint frá vöðvabólgu með CPK gildi $> 10 \times \text{ULN}$ við meðferð með bempedósýru og bakgrunnsmeðferð með 40 mg af simvastatíni. Ekki skal nota skammta af simvastatíni sem eru $> 40 \text{ mg}$ samhliða Nílemdo (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Aukin þvagsýra í sermi

Bempedósýra getur hækkað gildi þvagsýru í sermi vegna hömlunar á OAT2 í nýrnápíplum og getur orsakað eða aukið við þvagsýrudreyra og valdið þvagsýrugigt hjá sjúklingum með sögu um þvagsýrugigt eða sem hafa tilhneigingu til þvagsýrugigtar (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með Nílemdo ef þvagsýrudreyri kemur fram ásamt einkennum þvagsýrugigtar.

Hækkuð lifrarensím

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá hækkunum á lifrarensímunum alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) sem nema $> 3 \times \text{ULN}$ við notkun bempedósýru. Þessar hækkanir hafa verið einkennalausar og ekki tengdar hækkun á gallrauða $\geq 2 \times \text{ULN}$ eða gallteppu og hafa náð upphafsgildi að nýju með áframhaldandi meðferð eða eftir að meðferð var hætt. Gera skal mælingar á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar. Hætta skal meðferð með Nílemdo ef hækkun transamínasa sem nemur $> 3 \times \text{ULN}$ er viðvarandi (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun bempedósýru hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) og sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem eru í skilun (sjá kafla 5.2). Nauðsynlegt getur verið að fylgjast náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum við gjöf Nílemdo.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 5.2). Íhuga skal reglubundnar mælingar á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Getnaðarvarnir hjá konum sem geta orðið þungaðar

Áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar skal veita viðeigandi ráðgjöf um öruggar getnaðarvarnir og hefja notkun öruggar getnaðarvarnar.

Veita skal sjúklingum sem taka getnaðarvarnartöflur til inntöku sem byggjast á estrógeni upplýsingar um að getnaðarvörnin hafi mögulega enga verkun ef um uppköst eða niðurgang er að ræða. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn án tafar og hætta meðferð ef þungun er fyrirhuguð eða ef þungun á sér stað (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Nílemdo inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 180 mg filmuhúðaðri töflu (dagskammti), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á bempedósýru

Ferjumiðlaðar lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir á lyfjamilliverkunum benda til þess að bempedósýra, virkt umbrotsefni hennar og glúkúróníðform séu ekki hvarfefni algengra lyfjaferja, að undanskildu bempedósýruglúkúróníði sem er OAT3 hvarfefni.

Próbenesíð

Próbenesíð, sem er hemill á glúkúróníðsamtengingu, var rannsakað til að meta hugsanleg áhrif slíkra hemla á lyfjahvörf bempedósýru. Gjöf á 180 mg af bempedósýru með próbenesíði við jafnvægi olli 1,7-faldri aukningu á flatarmáli undir ferli (AUC) fyrir bempedósýru og 1,9-faldri aukningu á AUC fyrir virkt umbrotsefni bempedósýru (ESP15228). Þessar hækkanir eru ekki klínískt mikilvægar og hafa ekki áhrif á skammtaráðleggingar.

Áhrif bempedósýru á önnur lyf

Statín

Lyfjahvarfamilliverkanir á milli 180 mg af bempedósýru og 40 mg af simvastatíni, 80 mg af atorvastatíni, 80 mg af pravastatíni og 40 mg af rosuvastatíni voru metnar í klínískum rannsóknum. Gjöf á stökum 40 mg skammti af simvastatíni með 180 mg af bempedósýru við jafnvægi leiddi til 2-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru. Í ljós komu 1,4- til 1,5-faldrar hækkanir á AUC fyrir atorvastatín, pravastatín og rosuvastatín (gefin sem stakir skammtar) og/eða helstu umbrotsefnum þeirra þegar þau voru gefin samtímis 180 mg af bempedósýru. Meiri hækkun kom í ljós þegar þessi statín voru gefin samtímis 240 mg skammti af bempedósýru sem er hærri skammtur en meðferðarskammtur (supra-therapeutic) (sjá kafla 4.4).

Ferjumiðlaðar lyfjamilliverkanir

Bempedósýra og glúkúróníð þess valda veikri hömlun á OATP1B1 og OATP1B3 við klínískt mikilvæga þéttni. Samtímisgjöf bempedósýru með lyfjum sem eru hvarfefni OATP1B1 eða OATP1B3 (þ.e. bósentani, fimasartani, asunaprevíri, glekaprevíri, grazoprevíri, voxilaprevíri og statínum eins og atorvastatíni, pravastatíni, flúvastatíni, pitvastíni, rósuvastíni og simvastatíni [sjá kafla 4.4]) getur leitt til aukinnar plasmabéttni þessara lyfja.

Bempedósýra hamlar OAT2 *in vitro*, sem er hugsanlega verkunarhátturinn sem er ábyrgur fyrir minniháttar hækkunum á kreatíníni og þvagsýru í sermi (sjá kafla 4.8). Hömlun bempedósýru á OAT2 getur einnig aukið plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni OAT2. Bempedósýra getur einnig valdið veikri hömlun á OAT3 við klínískt mikilvæga þéttni.

Ezetímíð

Heildarmagn ezetimíbs (ezetimíbs og glúkúróníðforms þess) og AUC og hámarksþéttni í sermi (C_{max}) fyrir ezetimíð glúkúróníð jókst um það bil 1,6- og 1,8-falt, í sömu röð, þegar stakur skammtur af ezetimíði var tekinn með bempedósýru við jafnvægi. Þessi aukning er líklega vegna hömlunar bempedósýru á OATP1B1, sem hefur í för með sér minnkaða upptöku í lifur og í kjölfarið minnkað brotthvarf ezetimíð glúkúróníðs. Hækkanir á AUC og C_{max} fyrir ezetimíð voru innan við 20%. Þessar hækkanir eru ekki klínískt mikilvægar og hafa ekki áhrif á skammtaráðleggingar.

Aðrar rannsakaðar milliverkanir

Bempedósýra hafði engin áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif metformíns eða lyfjahvörf noretindróns/etinýlestradíóls getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki má nota Nilemdo á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bempedósýru á meðgöngu. Dýrarannsóknir með bempedósýru hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þar sem bempedósýra dregur úr nýmyndun kólesteróls og hugsanlega úr nýmyndun annarra kólesterólafleiða sem nauðsynlegar eru fyrir eðlilegan þroska fósturs, getur Nílemdo valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Hætta skal notkun Nílemdo áður en notkun getnaðarvarnar er hætt eða um leið og þungun er fyrirhuguð eða staðfest (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort bempedósýra/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana eiga konur sem taka Nílemdo ekki að hafa barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Nílemdo (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Nílemdo á frjósemi manna. Á grundvelli dýrarannsókna er ekki gert ráð fyrir áhrifum á æxlun eða frjósemi við notkun Nílemdo (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nílemdo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um við notkun bempedósýru í lykilrannsóknum voru þvagsýrudreyri (3,8%), verkir í útlimum (3,1%), blóðleysi (2,5%) og þvagsýrugigt (1,4%). Fleiri sjúklingar sem voru á meðferð með bempedósýru hættu meðferð vegna vöðvakrampa (0,7% samanborið við 0,3%), niðurgangs (0,5% samanborið við < 0,1%), verkja í útlimum (0,4% samanborið við 0) og ógleði (0,3% samanborið við 0,2%) samanborið við lyfleysu, þrátt fyrir að munurinn á milli bempedósýru og lyfleysu hafi ekki verið marktækur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun bempedósýru, samkvæmt nýgengihlutfalli í 3. stigs rannsóknum á frumkominni blóðfituhækkun og nýgengitíðni aðlagðri að útsetningu úr CLEAR Outcomes rannsókninni eru sýndar í töflu 1 og eru flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkun

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Algengar
	Lækkun á blóðrauða	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Þvagsýrugigt	Algengar
	Þvagsýrudreyri ^a	Algengar
	Þyngdartap ^b	Sjaldgæfar
Lifur og gall	Hækkun aspartat amínótransferasa	Algengar
	Hækkun alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar
	Hækkun á lifrarprófum	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í útlimum	Algengar
Nýru og þvægfæri	Minnkaður gauksúunarhraði	Algengar
	Hækkun á kreatíníni í blóði	Sjaldgæfar
	Hækkun á þvægfni í blóði	Sjaldgæfar

a. Þvagsýrudreyri felur í sér þvagsýrudreyra og hækkun þvagsýru í blóði

b. (CLEAR Outcomes rannsókn) Þyngdartap sást eingöngu hjá sjúklingum með upphaflegan líkamsþyngdarstuðul (BMI) sem var ≥ 30 kg/m², með þyngdartap að meðaltali -2,28 kg í 36. mánuði. Þyngdartap var að meðaltali $\leq 0,5$ kg hjá sjúklingum með BMI í upphafi sem var 25 til <30 kg/m². Bempedósýra tengdist ekki meðalbreytingu á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem höfðu BMI í upphafi <25 kg/m²

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun lifrarensíma

Tilkynnt hefur verið um hækkun á transamínasa í sermi (ASAT og/eða ALAT) við notkun bempedósýru. Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun var tíðni hækkunar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) á lifrartransamínösum 0,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru og 0,3% fyrir lyfleysu. Í CLEAR Outcomes rannsókninni var tíðni hækkunar lifrartransamínasa $\geq 3 \times \text{ULN}$ einnig algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru (1,6%) en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (1,0%). Þessar hækkunir á transamínösum voru ekki tengdar öðrum vísbendingum um truflun á starfsemi lifrar (sjá kafla 4.4).

Aukin þvagsýra í sermi

Aukning á þvagsýru í sermi kom fram í klínískum rannsóknum á bempedósýru sem hugsanlega tengdist hömlun á OAT2 í nýrnápíplum (sjá kafla 4.5). Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun kom fram meðalaukning á þvagsýru í viku 12 sem nam 47,6 míkromól/l (0,8 mg/dl) samanborið við upphafsgildið við notkun bempedósýru. Hækkun á þvagsýru í sermi kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt. Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun var tilkynnt um þvagsýrugigt hjá 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með bempedósýru og 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Í CLEAR Outcomes rannsókninni sást 47,6 míkromól/l (0,8 mg/dl) meðalaukning á þvagsýru frá upphafsgildi eftir 3 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru og einnig var oft tilkynnt um þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru (3,1%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (2,1%). Í báðum meðferðarhópunum var líklegra að sjúklingar sem tilkynntu um þvagsýrugigt hefðu sögu um þvagsýrugigt og/eða upphafspéttni þvagsýru hærri en ULN.

Áhrif á kreatínín í sermi og þvægfni í blóði

Sýnt hefur verið fram á að bempedósýra hækkar kreatínín í sermi og þvægfni í blóði. Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun kom fram meðalhækkun á kreatíníni í sermi sem nam 4,4 míkromól/l (0,05 mg/dl) og meðalhækkun á þvægfni í blóði sem nam 0,61 mmól/l (1,7 mg/dl) í viku 12 samanborið við grunnigildi við notkun bempedósýru. Hækkun á kreatíníni í sermi og þvægfni í blóði kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar, helst stöðug og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt. Svipuð meðalaukning á kreatíníni í sermi (5,8 míkromól/l [0,066 mg/dl]) og

þvagefni í blóði (0,82 mmól/l [2,3 mg/dl]) sást við notkun bempedósýru í CLEAR Outcomes rannsókninni.

Slíkar hækkanir á kreatíníni í sermi geta verið tengdar hömlun bempedósýru á OAT2-háðri nýrnapipluseytingu kreatíníns (sjá kafla 4.5), sem sýnir fram á milliverkun milli lyfs og innlægs hvarfefnis og virðist ekki gefa til kynna versnandi nýrnastarfsemi. Íhuga skal þessi áhrif þegar breytingar á áætlaðri kreatínínúthreinsun eru túlkaðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með Nílemdo, einkum hjá sjúklingum með sjúkdóma eða sem fá lyf sem krefjast eftirlits með áætlaðri kreatínínúthreinsun.

Lækkun á blóðrauða

Í klínískum rannsóknum með bempedósýru kom fram lækkun á blóðrauða. Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun kom fram lækkun á blóðrauða frá upphafsgildi sem var ≥ 20 g/l og $<$ eðlileg neðri mörk (LLN) hjá 4,6% sjúklinga í bempedósýruhópnum samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um lækkun á blóðrauða sem var meiri en 50 g/l og $<$ eðlileg neðri mörk sem átti sér stað með svipuðum hraða í bempedósýru- og lyfleysuhópnum (0,2% samanborið við 0,2%, í sömu röð). Þessi lækkun á blóðrauða kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt. Hjá sjúklingum sem höfðu eðlilegt blóðrauðagildi í upphafi fór blóðrauðagildi undir eðlileg neðri mörk meðan á meðferðinni stóð hjá 1,4% í bempedósýruhópnum og 0,4% í lyfleysuhópnum. Í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun var tilkynnt um blóðleysi hjá 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með bempedósýru og 1,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í CLEAR Outcomes rannsókninni sást svipuð lækkun á blóðrauða og einnig var oft tilkynnt um blóðleysi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru (4,7%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,9%).

Aldraðir

Af 3.621 sjúklingi sem fékk meðferð með bempedósýru í 3. stigs rannsóknunum á frumkominni blóðfituhækkun voru 2.098 (58%) > 65 ára. Í CLEAR Outcomes rannsókninni var 4.141 sjúklingur (59%) sem fékk meðferð með bempedósýru ≥ 65 ára og 1.066 sjúklingar (15%) sem fengu meðferð með bempedósýru voru ≥ 75 ára. Enginn heildarmunur á öryggi kom fram milli aldraðra og yngri þátttakenda.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar allt að 240 mg/dag (1,3-faldur samþykktur ráðlagður skammtur) hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum án vísbendinga um skammtatakmarkandi eituverkanir.

Engar aukaverkanir komu fram í dýrarrannsóknum við útsetningu sem var allt að 14-föld útsetning hjá sjúklingum sem fengu 180 mg af bempedósýru einu sinni á dag.

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmtnun Nílemdo. Í tilviki ofskömmtnunar á að veita sjúklingnum einkenameðferð og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf, ATC-flokkur: C10AX15

Verkunarháttur

Bempedósýra er hemill á adenósínþrífosfat sítratlýasa (ACL) sem dregur úr LDL-kólesteróli með því að hindra nýmyndun kólesteróls í lifur. ACL er ensímuppstreymi (enzyme upstream) HMG-CoA redúktasa í nýmyndunarferli kólesterólsins. Bempedósýra þarf virkjun á CoA fyrir tilstilli asýl-CoA tengisíms 1 með mjög langri keðju (ACSVL1) í ETC-1002-CoA. ACSVL1 er aðallega tjáð í lifur en ekki beinagrindarvöðvum. Hömlun á ACL fyrir tilstilli ETC-1002-CoA dregur úr nýmyndun kólesteróls í lifur og lækkar LDL-kólesteról í blóði með aukinni tjáningu (upregulation) á LDL viðtökum. Að auki hefur hömlun á ACL fyrir tilstilli ETC-1002-CoA í för með sér samhliða bælingu á nýmyndun fitusýra í lifur.

Lyfhrif

Gjöf á bempedósýru einni sér og í samsettri meðferð með öðrum blóðfitubreytandi lyfjum dregur úr LDL-kólesteróli, non-HDL-kólesteróli, apólípóprótíni B (apó B), heildarkólesteróli og C- viðbragðsnæmu próteini (CRP) hjá sjúklingum með kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun.

Klínískar rannsóknir á bempedósýru tóku einnig til sjúklinga með sykursýki vegna þess að sjúklingar með sykursýki eru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar. Í undirhópi sjúklinga með sykursýki sáust lægri gildi A1c blóðrauða (HbA1c) samanborið við lyfleysu (að meðaltali 0,2%). Hjá sjúklingum án sykursýki sást enginn munur á HbA1c á milli bempedósýru og lyfleysu og enginn munur var á tíðni blóðsykursfalls.

Raflífeðlisfræði hjartans

Eftir gjöf á 240 mg skammti (1,3-földum samþykktum ráðlögðum skammti) lengdi bempedósýra ekki QT-bilið að neinu marki.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi við frumkomna blóðkólesterólhækkun og blandaða blóðfituhækkun

Verkun Nilemdo var rannsökuð í fjórum fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, 3. stigs rannsóknum á frumkominni blóðfituhækkun með samanburði við lyfleysu, þar sem 3.623 fullorðnir sjúklingar voru með kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun, en 2.425 sjúklingum var slembiraðað til að fá bempedósýru. Allir sjúklingar fengu 180 mg af bempedósýru eða lyfleysu með inntöku einu sinni á dag. Í tveimur rannsóknum voru sjúklingar á bakgrunnsmeðferð með blóðfitulækkandi lyfjum sem fól í sér hámarks þolanlegan skammt af statíni, með eða án annarra blóðfitulækkandi lyfja. Tvær rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með skráð statínóþol. Aðalendapunktur verkunar í öllum 3. stigs rannsóknum var hlutfallsleg meðallækkun LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að viku 12 samanborið við lyfleysu.

Samsett meðferð með statínunum

CLEAR Wisdom (rannsókn 1002-047) var fjölsetra, slembiröðuð, 52 vikna, tvíblind, 3. stigs rannsókn á frumkominni blóðfituhækkun með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun. Verkun Nilemdo var metin í viku 12. Rannsóknin tók til 779 sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort bempedósýru (n=522) eða lyfleysu (n=257) sem viðbót við hámarks þolanlega blóðfitulækkandi meðferð. Hámarks þolanleg blóðfitulækkandi meðferð var skilgreind sem hámarks þolanlegi skammtur af statíni (þ.m.t. skammtaáætlanir fyrir statín aðrar en dagleg skömmun og að taka ekkert statín til statíns í mjög litlum skömmum) einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðfitulækkandi lyfjum. Sjúklingar á 40 mg/dag eða hærri skömmum af simvastatíni voru útilokaðir frá rannsókninni.

Í heildina var meðalaldur í upphafi rannsóknarinnar 64 ár (á bilinu: 28 til 91 ár), 51% voru ≥ 65 ára, 36% voru konur, 94% voru hvítir, 5% voru svartir og 1% voru asískir. Meðalgildi LDL-kólesteróls var 3,1 mmól/l (120,4 mg/dl). Við slembiröðun fékk 91% sjúklinga statínmeðferð og 53% sjúklinga fékk statínmeðferð með miklum styrkleika. Bempedósýra olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá

upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Bempedósýra olli einnig marktækri lækkun á non-HDL-kólesteróli, apó B og TC.

CLEAR Harmony (rannsókn 1002-040) var fjölsetra, slembiröðuð, 52 vikna, tvíblind, 3. stigs rannsókn á frumkominni blóðfituhækkun með samanburði við lyfleysu þar sem öryggi og verkun bempedósýru var metið hjá sjúklingum með kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun. Verkun Nílemdo var metin í viku 12. Rannsóknin tók til 2.230 sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort bempedósýru ($n=1.488$) eða lyfleysu ($n=742$) sem viðbót við hámarks þolanlega blóðfitulækkandi meðferð. Hámarks þolanleg blóðfitulækkandi meðferð var skilgreind sem hámarks þolanlegi skammtur af statíni (þ.m.t. skammtaáætlanir fyrir statín aðrar en dagleg skömmun og í mjög litlum skömmum) einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðfitulækkandi lyfjum. Sjúklingar á 40 mg/dag eða hærri skömmum af simvastatíni og sjúklingar á PCSK9 hemlum voru útilokaðir frá rannsókninni.

Í heildina var meðalaldur í upphafi rannsóknarinnar 66 ár (á bilinu: 24 til 88 ár), 61% voru ≥ 65 ára, 27% voru konur, 96% voru hvítir, 3% voru svartir og 1% voru asískir. Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi rannsóknarinnar var 2,7 mmól/l (103,2 mg/dl). Við slembiröðun fengu allir sjúklingar statínmeðferð og 50% sjúklinga fékk statínmeðferð með miklum styrkleika. Bempedósýra olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Marktækt herra hlutfall sjúklinga náði LDL-kólesteróli sem nam $< 1,81$ mmól/l (< 70 mg/dl) í hópnum sem fékk bempedósýru samanborið við lyfleysu í viku 12 (32% samanborið við 9%, $p < 0,001$), bempedósýra dró einnig marktækt úr non-HDL-kólesteróli, apó B og heildarkólesteróli (sjá töflu 2).

Tafla 2. Meðferðaráhrif Nílemdo samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun - hlutfallsleg meðalbreyting frá upphafsgildi að viku 12

	CLEAR Wisdom (rannsókn 1002-047) (N=779)		CLEAR Harmony (rannsókn 1002-040) (N=2.230)	
	Nílemdo n=522	Lyfleysa n=257	Nílemdo n=1.488	Lyfleysa n=742
LDL-kólesteról ^a , n	498	253	1.488	742
LS meðaltal	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-kólesteról ^a , n	498	253	1.488	742
LS meðaltal	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apó B ^a , n	479	245	1.485	736
LS meðaltal	-9,3	3,7	-8,6	3,3
Heildarkólesteról ^a , n	499	253	1.488	742
LS meðaltal	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apó B=apólípóprótín B; LS=minnstu kvaðratar.

Bakgrunnsstatín (1002-047): atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín og lovastatín.

Bakgrunnsstatín (1002-040): atorvastatín, simvastatín, pravastatín.

- a. Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi var greind með því að nota greiningu á samdreifni (ANCOVA), þar sem tölfræðilegir undirhópar fyrir meðferð og slembiröðun voru þættir og færibreyta fyrir upphafsgildi blóðfitu var skýribreyta.

Sjúklingar með óþol fyrir statíni

CLEAR Tranquility (rannsókn 1002-048) var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, 12 vikna, 3. stigs rannsókn á frumkominni blóðfituhækkun með samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun Nílemdo samanborið við lyfleysu við lækkun LDL-kólesteróls þegar því var bætt við ezetimíð hjá sjúklingum með hækkað LDL-kólesteról, sem höfðu sögu um statínóþol og þöndu ekki meira en lægsta samþykktu upphafsskammt statíns. Rannsóknin tók til 269 sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort bempedósýru ($n=181$) eða lyfleysu ($n=88$) sem viðbót við 10 mg af ezetimíði daglega í 12 vikur.

Í heildina var meðalaldur í upphafi rannsóknarinnar 64 ár (á bilinu: 30 til 86 ár), 55% voru ≥ 65 ára, 61% voru konur, 89% voru hvítir, 8% voru svartir, 2% voru asískir og 1% voru af öðrum kynþætti.

Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi rannsóknarinnar var 3,3 mmól/l (127,6 mg/dl). Við slembiröðun voru 33% sjúklinga sem fengu bempedósýru á statínmeðferð með lægstu samþykktu eða lægri skömmtum samanborið við 28% þeirra sem fengu lyfleysu. Bempedósýra olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Bempedósýra olli einnig marktækri lækkun á non-HDL-kólesteróli, apó B og heildarkólesteróli (sjá töflu 3).

CLEAR Serenity (rannsókn 1002-046) var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, 24 vikna, 3. stigs rannsókn á frumkominni blóðfituhækkun með samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun Nilemdo samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með hækkað LDL-kólesteról sem voru með óþol gegn statíni eða þoldu ekki tvö eða fleiri statín, annað með lægsta skammti. Sjúklingar sem þoldu skammt sem var minni en samþykktur upphafsskammtur statíns máttu vera á þeim skammti meðan á rannsókninni stóð. Verkun bempedósýru var metin í viku 12. Rannsóknin tók til 345 sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort bempedósýru ($n=234$) eða lyfleysu ($n=111$) í 24 vikur. Við slembiröðun fengu 8% sjúklinga á bempedósýru statínmeðferð með minna en lægstu samþykktu skömmtum samanborið við 10% sjúklinga sem fengu lyfleysu, og 36% sjúklinga sem fengu bempedósýru voru á blóðfitulækkandi meðferðum öðrum en statíni samanborið við 30% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í heildina var meðalaldur í upphafi rannsóknarinnar 65 ár (á bilinu: 26 til 88 ár), 58% voru ≥ 65 ára, 56% voru konur, 89% voru hvítir, 8% voru svartir, 2% voru asískir og 1% voru af öðrum kynþætti. Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi rannsóknarinnar var 4,1 mmól/l (157,6 mg/dl).

Bempedósýra olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Bempedósýra olli einnig marktækri lækkun á non-HDL-kólesteróli, apó B og heildarkólesteróli (sjá töflu 3).

Meðferð án blóðfitulækkandi meðferða

Í CLEAR Serenity (rannsókn 1002-046) voru 133 sjúklingar í bempedósýruhópnum og 67 sjúklingar í lyfleysuhópnum ekki á neinum blóðfitulækkandi bakgrunnsmeðferðum. Bempedósýra olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu í þessum undirhópi. Munurinn á bempedósýru og lyfleysu hvað varðar hlutfallslega meðalbreytingu á LDL-kólesteróli frá grunnlínu að viku 12 var -22,1% (CI: -26,8%; -17,4%; $p < 0,001$).

Tafla 3. Meðferðaráhrif Nilemdo samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með óþol fyrir statíni - hlutfallsleg meðalbreyting frá upphafsgildi að viku 12

	CLEAR Tranquility (rannsókn 1002-048) (N=269)		CLEAR Serenity (rannsókn 1002-046) (N=345)	
	Nilemdo n=181	Lyfleysa n=88	Nilemdo n=234	Lyfleysa n=111
LDL-kólesteról ^a , n	175	82	224	107
LS meðaltal	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
non-HDL-kólesteról ^a , n	175	82	224	107
LS meðaltal	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apó B ^a , n	174	81	218	104
LS meðaltal	-14,6	4,7	-14,7	0,3
Heildarkólesteról ^a , n	176	82	224	107
LS meðaltal	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apó B=apólípóprótín B; LS=minnstu kvaðratar.

Bakgrunnsstatín (1002-048): atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín

Bakgrunnsstatín (1002-046): atorvastatín, simvastatín, pitavastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín

a. Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi var greind með því að nota greiningu á samdreifni (ANCOVA), þar sem tölfræðilegir undirhópar fyrir meðferð og slembiröðun voru þættir og færðar fyrir upphafsgildi blóðfitu var skýrbreyta.

Í öllum fjórum rannsóknum komu hámarksáhrif til lækkunar LDL-kólesteróls fram strax í viku 4 og verkunin hélst á meðan á rannsóknum stóð. Þessar niðurstöður voru samkvæmar hjá öllum undirhópum sem voru rannsakaðir í öllum rannsóknunum, þar með talið aldur, kyn, kynþáttur,

þjóðerni, svæði, saga um sykursýki, upphafsgildi LDL-kólesteróls, líkamsþyngdarstuðull (BMI), staða arfblendinnar, ættgengrar kólesterólhækkunar og bakgrunnsmeðferð.

Verkun og öryggi við forvörn gegn hjarta- og æðatilvikum

CLEAR Outcomes (rannsókn 1002-043) var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, tilvikadrifin, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 13.970 fullorðinna sjúklinga með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (70%), eða voru í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi vegna æðakölkunar (30%). Sjúklingar með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm voru með skráða sögu um kransæðasjúkdóm, sjúkdóm í útæðum með einkennum og/eða sjúkdóm í heilaæðum vegna æðakölkunar. Sjúklingar sem ekki höfðu staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm voru taldir í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi ef að minnsta kosti eitt af eftirfarandi atriðum átti við um þá: (1) sykursýki (tegund 1 eða tegund 2) hjá konum eldri en 65 ára, körlum eldri en 60 ára, eða (2) Reynolds áhættuskor > 30% eða SCORE áhættuskor > 7,5% á 10 árum, eða (3) stig fyrir kalk í kransæð > 400 Agatston einingar einhvern tíma áður. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 180 mg á sólarhring af Nilemdo (n = 6.992) eða lyfleysu (n=6.978) sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð við aðra blóðfitulækkandi bakgrunnsmeðferð sem gæti falið í sér mjög litla skammta af statínum. Alls var 95% sjúklinga fylgt eftir til loka rannsóknarinnar eða fram að andláti og innan við 1% féllu út úr eftirfylgni. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 3,4 ár.

Í upphafi rannsóknar var meðalaldurinn 65,5 ár, 48% voru konur, 91% voru hvítir. Valin viðbótareinkenni í upphafi voru hár blóðþrýstingur (85%), sykursýki (46%), forstig sykursýki (42%), yfirstandandi tóbaksnotkun (22%), eGFR < 60 ml/mín. á hverja 1,73 m² (21%) og líkamsþyngdarstuðull að meðaltali 29,9 kg/m². Upphafsgildi LDL-kólesteróls var að meðaltali 3,6 mmól/l (139 mg/dl). Við upphaf rannsóknar voru 41% sjúklinga á að minnsta kosti einni fitutemprandi meðferð, þ.m.t. ezetimíbi (12%) og mjög litlum skammti af statínum (23%).

Nilemdo dró verulega úr hættunni á samsetta aðalendapunktinum sem var meiriháttar hjarta- og æðatilvik (MACE-4) sem er samsett af dauða vegna hjarta- og æðatilvika, hjartavöðvadrepi sem ekki er banvænt, heilablóðfalli sem ekki er banvænt og kransæðavíkkun um 13% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall (Hazard Ratio, HR): 0,87; 95% CI: 0,79; 0,96; p=0,0037). Hættan á samsettum lykilaukaendapunkti (MACE-3) (dauða vegna hjarta- og æðatilvika, hjartavöðvadrepi sem ekki er banvænt og heilablóðfalli sem ekki er banvænt) var marktækt minnkuð um 15% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,85; 95% CI: 0,76; 0,96; p=0,0058). Niðurstaða samsetta aðalendapunktsins var almennt í samræmi við fyrirfram skilgreinda undirhópa (þ.m.t. aldur í upphafi rannsóknar, kynþátt, þjóðerni, kyn, LDL-kólesterólflokkun, notkun statína, notkun ezetimíbs og sykursýki). Áhrif Nilemdo á einstaka þætti aðalendapunktsins voru m.a. 27% minnkun hættu á hjartadrepi sem ekki er banvænt og 19% minnkun á hættu á kransæðavíkkun samanborið við lyfleysu. Enginn tölfræðilega marktækur munur var á minnkun heilablóðfalls sem ekki er banvænt og hættu á dauða vegna hjarta- og æðatilvika samanborið við lyfleysu. Niðurstöður fyrir aðalendapunkt og lykilaukaendapunkt verkunar eru sýndar í töflu 4. Mat á samanlagðri tíðni MACE-4 aðalendapunktsins og MACE-3 aukaendapunktsins er sýnt með Kaplan-Meier línuriti á myndum 1 og 2 hér að neðan. Samanlögð tíðni MACE-4 aðalendapunktsins er aðskilin í 6. mánuði.

Enn fremur var mismunurinn á milli Nilemdo og lyfleysu á meðalprósentubreytingu á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi til mánaðar 6, -20% (95% CI: -21%, -19%).

Tafla 4: Áhrif Nílemdo á meiriháttar hjarta- og æðatilvik

	Nílemdo N=6.992	Lyfleysa N=6.978	Nílemdo samanborið við lyfleysu
Endapunktur	n (%)	n (%)	Áhættu- hlutfall^a (95% CI) p-gildi^b
Samsettur aðalendapunktur			
Dauði vegna hjarta- og æðatilvika, hjartadrep sem ekki er banvænt, heilablóðfall sem ekki er banvænt, kransæðavíkkun (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Þættir aðalendapunktar			
Hjartadrep sem ekki er banvænt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Kransæðavíkkun	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Heilablóðfall sem ekki er banvænt	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Dauði vegna hjarta- og æðatilvika	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Lykilaukaendapunktar			
Dauði vegna hjarta- og æðatilvika, hjartadrep sem ekki er banvænt, heilablóðfall sem ekki er banvænt (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Banvænt og ekki banvænt hjartadrep	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Kransæðavíkkun	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Banvænt og ekki banvænt heilablóðfall	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

CI = öryggisbil (confidence interval); MACE = meiriháttar hjarta- og æðatilvik (major adverse cardiovascular event);

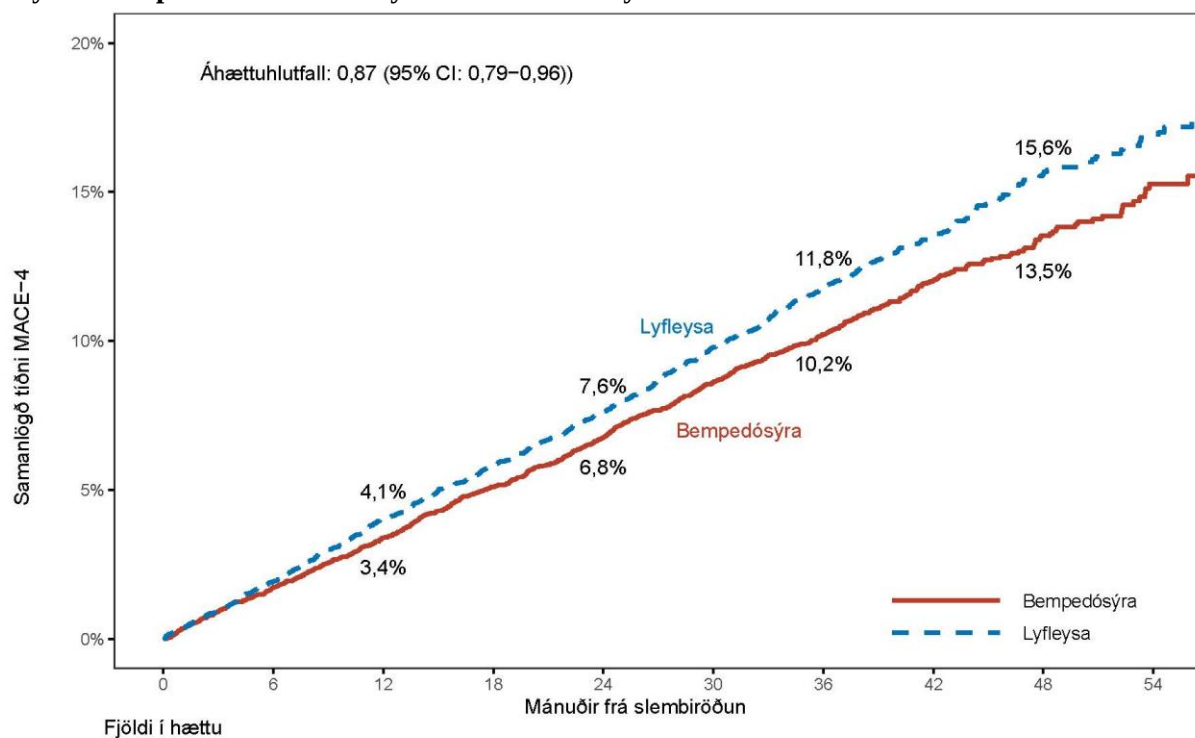
NS=ekki marktækt (not significant).

a. Áhættuhlutfall og samsvarandi 95% CI byggðist á Cox hlutfallslegu áhættulíkani sem átti við um meðferðina sem útskýrandi breyta.

c. p-gildi var byggt á log rank prófi.

Athugið: Þessi tafla á líka við um tímann fram að fyrsta tilviki hvers þáttar í MACE; sjúklingar geta fallið í fleiri en 1 flokk.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit yfir tíma fram að fyrsta tilviki MACE-4



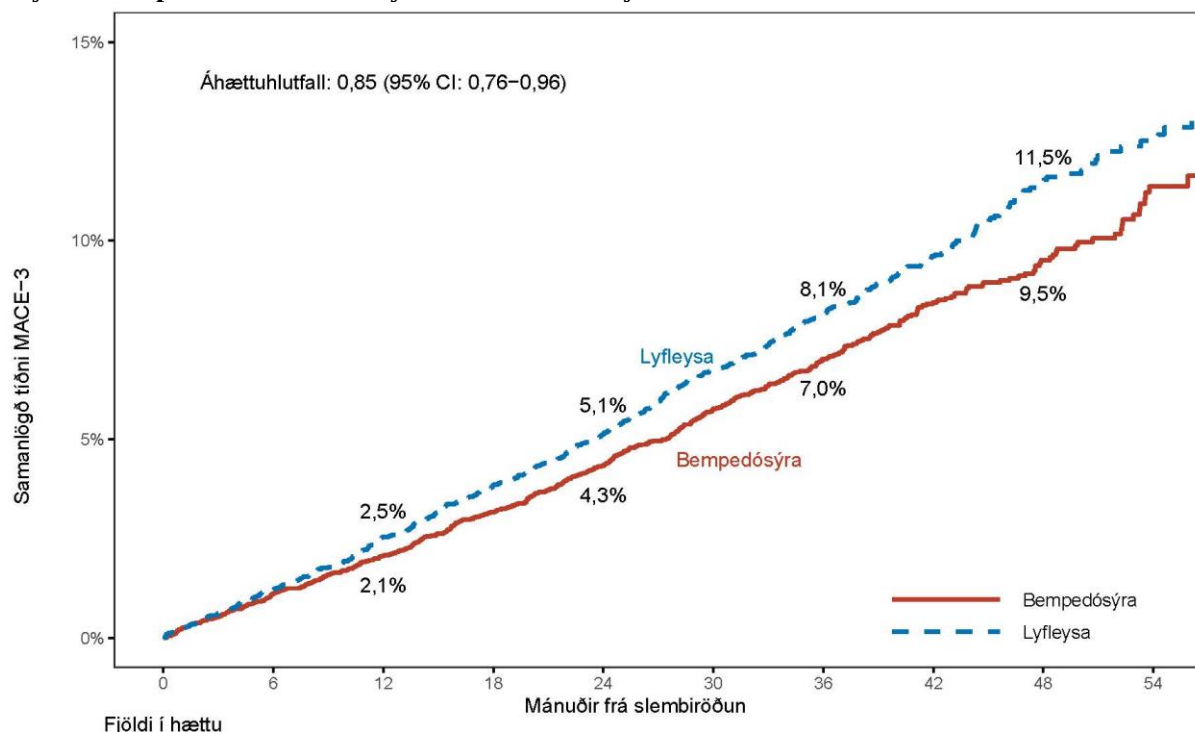
Bempedósýra

Lyfleysa

MACE = meiriháttar hjarta- og æðatilvik (major adverse cardiovascular event)

Athugið: MACE-4 er skilgreint sem samsetti endapunkturinn fyrir dauða vegna hjarta- og æðatilvika, hjartavöðvadreyp sem ekki er banvænt, heilablóðfall sem ekki er banvænt eða kransæðavíkkun.

Mynd 2: Kaplan-Meier línurit yfir tíma fram að fyrsta tilviki MACE-3



Bempedósýra

Lyfleysa

MACE = meiriháttar hjarta- og æðatilvik (major adverse cardiovascular event)

Athugið: MACE-3 er skilgreint sem samsetti endapunkturinn fyrir dauða vegna hjarta- og æðatilvika, hjartavöðvadreyp sem ekki er banvænt eða heilablóðfall sem ekki er banvænt.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á bempedósýru hjá börnum 4 til 18 ára við meðferð á kólesterólhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvarfaupplýsingar benda til þess að bempedósýra frásogist með miðgildistímanum 3,5 klst. að hámarksstyrk þegar það er gefið sem Nílemdo 180 mg töflur. Lyfjahvarfabreytur bempedósýru eru sýndar sem meðaltal [staðalfrávik (SD)] nema annað sé tekið fram. Líta má á bempedósýru sem forlyf sem virkjað er innanfrumu fyrir tilstilli ACSVL1 yfir í ETC-1002-CoA. Eftir gjöf margra skammta hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði var C_{max} við jafnvægi 24,8 (6,9) míkrogrömm/ml og AUC við jafnvægi 348 (120) míkrogrömm·klst./ml. Lyfjahvörf bempedósýru við jafnvægi voru venjulega línuleg á bilinu 120 mg til 220 mg. Engar tímaháðar breytingar urðu á lyfjahvörfum bempedósýru eftir endurtekna gjöf af ráðlögðum skammti og jafnvægi fyrir bempedósýru náðist eftir 7 daga. Meðaluppsöfnunarhlutfall bempedósýru var um það bil 2,3-falt.

Notkun með mat hafði engin áhrif á aðgengi bempedósýru til inntöku þegar hún var gefin sem Nílemdo 180 mg töflur. Matur hægir á frásogshraða bempedósýru; fastinn fyrir frásogshraða með mat er 0,32/klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmál bempedósýru (V/F) var 18 l. Prótínbinding bempedósýru, glúkúróníða hennar og virks umbrotsefnis, ESP15228, í plasma var 99,3%, 98,8% og 99,2%, í sömu röð. Bempedósýra skiptist ekki inn í rauð blóðkorn.

Umbrot

In vitro rannsóknir á milliverkunum og umbroti benda til þess að bempedósýra, virkt umbrotsefni hennar og glúkúróníðform séu ekki umbrotin af og hindri hvorki né örvi sýtókróm P450 ensím.

Helsta brotthvarfsleið bempedósýru er með umbroti yfir í asýlglúkúróníð. Bempedósýru er einnig breytt á viðsnúanlegan hátt yfir í virkt umbrotsefni (ESP15228) byggt á *in vitro* aldó-ketó redúktasavirkni í lifur manna. Meðalhlutfall AUC fyrir umbrotsefni/móðurlyf í plasma fyrir ESP15228 eftir gjöf endurtekinna skammta var 18% og hélst stöðugt yfir tíma. Báðum efnasamböndunum er breytt *in vitro* í óvirkar glúkúróníðafleiður fyrir tilstilli UDP-glúkúrónsýltransferasa-2B7 (UGT2B7). Bempedósýra, ESP15228 og samtengd form þeirra greindust í plasma, þar sem bempedósýra var meginhlutinn (46%) af AUC_{0-48klst.} og glúkúróníð þess var næststærsti hlutinn (30%). ESP15228 var 10% af AUC_{0-48klst.} í plasma og glúkúróníð þess var 11%.

C_{max} og AUC við jafnvægi fyrir jafnvirka virka umbrotsefni (ESP15228) bempedósýru hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði var 3,0 (1,4) míkrogrömm/ml og 54,1 (26,4) míkrogrömm·klst./ml, í sömu röð. Líklegt er að ESP15228 hafi átt lítilsháttar þátt í klínískri heildarvirkni bempedósýru byggt á altækri útsetningu og lyfjahvörfum.

Brotthvarf

Úthreinsun bempedósýru við jafnvægi (CL/F), ákvörðuð út frá þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði, var 12,1 ml/mín. eftir skömmtun einu sinni á dag. Úthreinsun óbreyttrar bempedósýru um nýru var innan við 2% af heildarúthreinsun. Meðalhelmingunartími (staðalfrávik) bempedósýru hjá mönnum var 19 (10) klukkustundir við jafnvægi.

Eftir gjöf á stökum 240 mg skammti af bempedósýru til inntöku (1,3-földum samþykktum ráðlögðum skammti) fannst 62,1% af heildarskammtinum (bempedósýra og umbrotsefni hennar) í þvagi, einkum sem asýlgglúkúróníð blandprótín bempedósýru, og 25,4% fannst í hægðum. Minna en 5% af gefnum skammti skildist út sem óbreytt bempedósýra með hægðum og þvagi samanlagt.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf bempedósýru voru metin í stakskammta rannsóknum og lyfjahvarfagreiningum á þýði hjá sjúklingum með mismunandi mikið skerta nýrnastarfsemi. Samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi var AUC bempedósýru 1,4-falt til 2,2-falt hærra hjá sjúklingum með vægt skerta, miðlungsmikið skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. AUC bempedósýru var 1,47-falt (90% CI: 1,01; 2,15) og 1,75-falt (90% CI: 1,15; 2,68) hærra hjá þátttakendum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem fengu bempedósýru (stakan skammt, 180 mg) 1 klst. fyrir blóðskilun og hjá þátttakendum með ESRD sem fengu bempedósýru, 23 klst. eftir blóðskilun, í sömu röð, samanborið við heilbrigða þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi.

Af heildarbrothvarfi óbreyttrar bempedósýru er útskilnaður um nýru minniháttar ferli (sjá kafla 5.2, brothvarf) og margfeldismeðaltal AUC útsetningar var á bilinu 392 til 480 míkrogrömm·klst./ml hjá þátttakendum sem höfðu á bilinu miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi til nýrnasjúkdóms á lokastigi á blóðskilun í stakskammtarannsóknum.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf bempedósýru og umbrotsefnis hennar (ESP15228) voru rannsökuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi eða væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh A eða B) eftir stakan skammt (n=8/hópur). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi lækkaði meðal C_{max} um 11% og AUC um 22% fyrir bempedósýru, hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi og hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi lækkaði C_{max} um 14% og AUC um 16%. Ekki er gert ráð fyrir að þetta leiði til minni verkunar. Því er ekki þörf á skammtaæðlögum hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi.

Bempedósýra var ekki rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn eða kynþáttur höfðu ekki áhrif á lyfjahlvörf bempedósýru. Líkamsþyngd var tölfræðilega marktæk skýribreyta. Lægsti fjórðungur líkamsþyngdar (< 73 kg) tengdist um það bil 30% meiri útsetningu. Aukning á útsetningu var ekki klínískt marktæk og ekki er mælt með æðlögum skammta á grundvelli þyngdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Staðlað prófakerfi fyrir rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni hefur ekki greint stökkbreytandi eða litningaskemmandi verkanir af bempedósýru. Í ævilöngum rannsóknum á krabbameinsvaldandi verkun hjá nagdýrum jók bempedósýra tíðni æxla í lifrarfrumum og frumubúum skjaldkirtils hjá karlkyns rottum og lifrarfrumuæxla hjá karlkyns músum. Þar sem þetta eru æxli sem koma oft fram í ævilöngum lífgreiningum hjá nagdýrum og verkunarháttur æxlismyndunar er afleiddur af virkjun oxunaragnaörvaðra (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) alfa viðtaka sem eru sértækir fyrir nagdýr, er talið að þessi æxli bendi ekki til áhættu hjá mönnum.

Aukin þyngd lifrar og ofvöxtur í lifrarfrumum kom eingöngu fram hjá rottum og gekk til baka að hluta til eftir eins mánaðar bataferli með ≥ 30 mg/kg/dag eða 4-faldri útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Afturkræfar, óskaðlegar breytingar á rannsóknarstofubreytum sem bentu til þessara áhrifa á lifur, fækkun rauðra blóðkorna og storkupátta og hækkun á þvagefni í blóði og kreatínini komu fram hjá bæði rottum og öpum við þolanlega skammta. Mörk engra merkjanlegra, skaðlegra áhrifa (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) fyrir aukaverkanir í þessum langtíma rannsóknum var 10 mg/kg/dag hjá rottum og 60 mg/kg/dag hjá öpum og tengdust útsetningu sem var lægri en og 15-föld útsetning hjá mönnum við 180 mg.

Bempedósýra hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif eða eiturverkanir á fósturvísa eða fóstur hjá ungafullum kaninum í skömmtum allt að 80 mg/kg/dag eða sem nam 12-faldri altækri útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Hjá ungafullum rottum sem fengu bempedósýru 10, 30 og 60 mg/kg/dag við líffæramyndun kom fram fækkun á lífvænlegum fósturum og minnkuð líkamsþyngd fósturs við ≥ 30 mg/kg/dag eða 4-falda altæka útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Aukin tíðni tilvika er tengjast beinagrind fósturs (bogin herðablöð og rifbein) komu fram við alla skammta við útsetningu sem var lægri en altæk útsetning hjá mönnum við 180 mg. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá ungafullum rottum sem fengu 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag af bempedósýru alla meðgönguna og við mjólkurgjöf var sýnt fram á skaðleg áhrif á móður við ≥ 20 mg/kg/dag og skerðingu á fjölda lifandi unga og lifun unga, skerðingu á vexti, námi og minni unga við ≥ 10 mg/kg/dag við útsetningu hjá móður sem nam 10 mg/kg/dag, sem er minna en útsetning hjá mönnum við 180 mg.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Nílemdo á frjósemi manna. Þegar karlkyns og kvenkyns rottur fengu bempedósýru fyrir mökun og að meðgöngudegi 7 hjá kvendýrum leiddi það til breytinga á tímgunarhring, fækkunar gulbúa og hreiðrana við ≥ 30 mg/kg/dag án áhrifa á frjósemi karl- eða kvendýra eða mælipátta fyrir sáðfrumur við 60 mg/kg/dag (4- og 9-falda altæka útsetningu hjá mönnum við 180 mg, í sömu röð).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Magnesíumsterat (E470b)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól/PEG (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC)/álþynnur.
Pakkningar sem innihalda 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Pólývínýlklóríð (PVC)/álþynnur rifgataðar stakskammta þynnupakkningar.
Pakkningar sem innihalda 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nilemdo 180 mg filmuhúðaðar töflur
bempedósýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

10 x 1 filmuhúðuð tafla

50 x 1 filmuhúðuð tafla

100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1425/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/007 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/008 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/004 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/005 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/006 100 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1425/009 10 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/20/1425/010 50 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/20/1425/011 100 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nilembo 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Nilemdo 180 mg filmuhúðaðar töflur
bempedósýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi-Sankyo (firmamerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nilembo 180 mg filmuhúðaðar töflur bempedósýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nilembo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nilembo
3. Hvernig nota á Nilembo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nilembo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nilembo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Nilembo og hvernig það virkar

Nilembo er lyf sem dregur úr magni „slæma“ kólesterólsins (einnig kallað „LDL-kólesteról“), sem er ein tegund af fitu, í blóðinu. Nilembo getur einnig hjálpað til við að minnka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum með því að minnka magn slæma kólesterólsins.

Nilembo inniheldur virka efnið bempedósýru, sem er óvirk þar til hún er komin í lifrina þar sem henni er breytt í virkt form. Bempedósýra dregur úr myndun kólesteróls í lifur og eykur brott nám LDL-kólesteróls úr blóði með því að hindra ensím (ATP sítratlýasa) sem nauðsynlegt er fyrir framleiðslu kólesteróls.

Fyrir hverja Nilembo er notað

- Fullorðna sem eru með frumkomna kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun, sem eru sjúkdómar sem valda háu kólesteróli í blóði. Það er gefið til viðbótar við kólesteróllækkandi mataræði.
- Fullorðna sem hafa mikið magn af kólesteróli í blóðinu og hafa hjarta- og æðasjúkdóma eða aðra sjúkdóma sem setja þá í meiri hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma.

Nilembo er gefið:

- ef þú hefur notað statín (eins og simvastatín sem er mikið notað lyf sem meðhöndlar hátt kólesteról) og það lækkar ekki LDL-kólesterólið nægjanlega;
- eitt sér eða ásamt öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín þolast ekki eða notkun þeirra er ekki möguleg.

2. Áður en byrjað er að nota Nilemdo

Ekki má nota Nilemdo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bempedósýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert þunguð;
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef þú tekur meira en 40 mg af simvastatíni á dag (annað lyf sem notað er til að lækka kólesteról).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nilemdo er notað:

- ef þú hefur fengið þvagsýrugigt;
- ef þú ert með alvarlega nýrnakvilla;
- ef þú ert með alvarlega lifrarkvilla.

Læknirinn gæti látið framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Nilemdo. Það er gert til þess að kanna hversu vel lifrin starfar.

Ef þú tekur önnur lyf sem kallast statín (lyf notuð til að lækka kólesteról) skaltu tafarlaust ræða við læknum þinn um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Nilemdo“).

Ef þungun er fyrirhuguð skaltu ræða við læknum þinn fyrst. Læknirinn þinn mun ráðleggja þér um hvernig á að hætta að taka Nilemdo áður en notkun getnaðarvarna, af hvaða gerð sem er, er hætt.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára Nilemdo. Notkun Nilemdo hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nilemdo

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum skaltu láta læknum vita ef þú tekur lyf með einhverjum af eftirtöldum virkum efnum:

- atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín (notuð til að lækka kólesteról og eru þekkt sem statín).
Hættan á vöðvasjúkdómi getur aukist þegar statín og Nilemdo eru tekin samhliða. Láttu læknum tafarlaust vita af óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum eða máttleysi.
- bósentan (notað til að meðhöndla sjúkdóm sem kallast lungnaháþrýstingur).
- fimasartan (notað við háum blóðþrýstingi og hjartabilun).
- asunaprevír, glecaprevír, grazoprevír, voxilaprevír (notuð við lifrabólgu C).

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má nota lyfið við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, þar sem það getur hugsanlega skaðað ófætt barn. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur lyfið skaltu tafarlaust hafa samband við læknum og hætta töku Nilemdo.

- **Meðganga**

Áður en meðferð hefst skaltu staðfesta að þú sért ekki þunguð og að þú notir örugga getnaðarvörn, samkvæmt ráðleggingum læknisins. Ef þú notar getnaðarvarnartöflur og færð niðurgang eða uppköst sem vara í meira en 2 daga, þarftu að nota aðra getnaðarvörn (t.d. smokka, hettu) í 7 daga eftir að einkennin ganga til baka.

Ef þú fyrirhugar þungun eftir að meðferð með Nilemdo er hafin skaltu láta lækinn vita, þar sem breyta þarf meðferðinni.

- **Brjóstgjöf**

Ekki taka Nilemdo ef þú ert með barn á brjósti því ekki er þekkt hvort Nilemdo berst í mjólk.

Akstur og notkun véla

Nilemdo hefur engin eða lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Nilemdo inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Nilemdo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla einu sinni á dag.

Gleyptu töfluna heila með mat eða á milli mála.

Ef tekinn er stærri skammtur af Nilemdo en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Nilemdo

Ef þú tekur eftir því að þú hefur gleymt:

- skammti þegar langt er liðið á daginn, skaltu taka skammtinn sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.
- skammti gærdagsins, skaltu taka töfluna á venjulegum tíma og sleppa skammtinum sem gleymdist.

Ef hætt er að nota Nilemdo

Ekki má hætta að nota Nilemdo án samþykkis læknisins, þar sem kólesterólið getur hækkað aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- aukið magn þvagsýru í blóði, þvagsýrugigt
- verkir í öxlum, fótleggjum eða handleggjum
- niðurstöður blóðrannsókna gefa til kynna óeðlilegt ástand í lifur

- minnkaður gaukulsíunarhraði (mælikvarði á starfsemi nýrna)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minnkaður blóðrauði (prótín í rauðum blóðkornum sem bera súrefni)
- hækkað kreatínín og þvagefni í blóði (rannsóknarstofupróf fyrir nýrnastarfsemi)
- þyngdartap

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nilemdo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nilemdo inniheldur

- Virka efnið er bempedósýra. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - laktósaeinhýdrat (sjá neðst í kafla 2 undir „Nilemdo inniheldur laktósa og natríum“)
 - örkristallaður sellulósi (E460)
 - natríumsterkjuglýkólat (tegund A) (sjá neðst í kafla 2 undir „Nilemdo inniheldur laktósa og natríum“)
 - hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
 - magnesíumsterat (E470b)
 - vatnsfrí kísilkvoða (E551)
 - pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), makrógól/PEG (E1521)

Lýsing á útliti Nilemdo og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga, með ígreypu „180“ á annarri hliðinni og „ESP“ á hinni hliðinni. Stærð töflu: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo fæst í plast/álþynnum í öskjum með 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða þynnupakkningum fyrir staka skammta í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

Framleiðandi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf.: +45 4484 6800

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.