

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilemdo 180 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg bempedoīnskābes (*bempedoic acid*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 180 mg apvalkotā tablete satur 28,5 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Aptuveni 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm liela, balta vai gandrīz balta, ovālas formas apvalkotā tablete ar iespaidumu “180” vienā pusē un “ESP” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija

Nilemdo ir paredzēts kā papildlīdzeklis diētai pieaugušajiem ar primāro hiperholesterinēmiju (heterozīgotu pārmantotu un nepārmantotu) vai jauktu dislipidēmiju:

- kombinācijā ar statīnu vai statīnu ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām pacientiem, kas nav spējuši sasniegt zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) mērķi ar maksimālo panesamo statīna devu (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu) vai
- atsevišķi vai kombinācijā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti.

Sirds un asinsvadu slimība

Nilemdo ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar konstatētu aterosklerotisku sirds un asinsvadu slimību vai tās augstu risku, lai samazinātu kardiovaskulāro risku, pazeminot zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeni, papildus citu riska faktoru korekcijai:

- pacientiem, kuri saņem maksimālo panesamo statīna devu kopā ar ezetimību vai bez tā, vai
- atsevišķi vai kombinācijā ar ezetimību pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti.

Pētījuma rezultātus par ietekmi uz ZBL-H, kardiovaskulāriem notikumiem un pētītajām populācijām skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Nilemdo deva ir viena 180 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā.

Vienlaicīga simvastatīna terapija

Lietojot Nilemdo vienlaicīgi ar simvastatīnu, simvastatīna deva ir jāsamazina līdz 20 mg dienā (vai 40 mg dienā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro sarežģījumu risku, kuri nav spējuši sasniegt ārstēšanas mērķus ar zemāku devu, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniegs potenciālos riskus) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definētiem kā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar terminālu nieru slimību (*end-stage renal disease*, ESRD), kuriem tiek veikta dialīze, ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem, lietojot Nilemdo, var būt nepieciešama papildu uzraudzība, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A vai B grupa) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) nav pieejami. Periodiskas aknu funkciju pārbaudes ir jāapsver pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nilemdo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Katra apvalkotā tablete jālieto perorāli ar ēdienu vai bez tā. Tablete jānorij vesela.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu > 40 mg dienā (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējamais miopātijas risks, lietojot vienlaicīgi ar statīniem

Bempeidoīnskābe paaugstina statīnu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem Nilemdo kā papildterapiju statīnam, ir jāuzrauga nevēlamo blakusparādību iespējamība saistībā ar lielu statīnu devu lietošanu. Statīni reizēm izraisa miopātiju. Retos gadījumos miopātija var izpausties kā rābdomiolīze ar akūtu nieru mazspēju vai bez tās, kas ir sekundāra mioglobīnūrijai, un var izraisīt nāvi. Visi pacienti, kas saņem Nilemdo papildus statīnam, ir jāinformē par potenciālo paaugstināto miopātijas risku un jāaicina nekavējoties ziņot par jebkurām neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Ja šādi simptomi parādās, kamēr pacients ārstējas ar Nilemdo un statīnu, ir jāapsver tā paša statīna vai cita statīna mazākas maksimālās devas pielāgošana vai ārstēšanas ar Nilemdo pārtraukšana un citas lipīdu līmeni pazeminošas terapijas uzsākšana, rūpīgi kontrolējot lipīdu līmeni un nevēlamu blakusparādību rašanos. Ja miopātiju apstiprina kreatīnifosfokināzes (KFK) līmenis > 10 × normas augšējā robeža (NAR), Nilemdo un jebkura statīna, ko pacients lieto vienlaicīgi, lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Lietojot bempedoīnskābi un 40 mg simvastatīna pamatterapiju, retos gadījumos tika ziņots par miozītu ar KFK līmeni $> 10 \times \text{NAR}$. Simvastatīna devas $> 40 \text{ mg}$ nedrīkst lietot kopā ar Nilemdo (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Paaugstināts urīnskābes līmenis serumā

Bempedoīnskābe var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā nieru kanāliņu OAT2 inhibīcijas dēļ un var izraisīt vai saasināt hiperurikēmiju un paātrināt podagras attīstību pacientiem ar podagru anamnēzē vai ar predispozīciju uz podagru (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam konstatē hiperurikēmiju, ko pavada podagras simptomi, ārstēšana ar Nilemdo ir jāpārtrauc.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanos $> 3 \times \text{NAR}$, lietojot bempedoīnskābi. Šie līmeņa paaugstināšanās gadījumi bijuši asimptomātiski un nav saistīti ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 2 \times \text{NAR}$ vai holestāzi, un rādītāji atgriezās sākotnējā līmenī, turpinot ārstēšanu vai pēc terapijas pārtraukšanas. Uzsākot ārstēšanu, ir jāveic aknu funkciju pārbaudes. Ja paaugstināts transamināžu līmenis $> 3 \times \text{NAR}$ saglabājas, ārstēšana ar Nilemdo ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Bempedoīnskābes lietošanas pieredze pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definētiem kā $\text{aGfA} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un pacientiem ar ESRD, kuriem tiek veikta dialīze, ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem, lietojot Nilemdo, var būt nepieciešama papildu uzraudzība, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Periodiskas aknu funkciju pārbaudes ir jāapsver pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Kontracepcijas pasākumi sievietēm reproduktīvā vecumā

Pirms tiek uzsākta ārstēšana sievietēm reproduktīvā vecumā, jāsniedz atbilstoši ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm un jāuzsāk lietot efektīva kontracepcija. Pacientes, kuras lieto estrogēnus saturošus iekšķīgi lietojamus kontracepcijas līdzekļus, jābrīdina par iespējamu šo līdzekļu neefektivitāti caurejas un/vai vemšanas dēļ. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu un pārtraukt terapiju, ja viņas plāno grūtniecību vai viņām iestājas grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Nilemdo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 180 mg apvalkotajā tabletē (dienas deva), — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz bempedoīnskābi

Transportvielu mediēto zāļu mijiedarbība

In vitro zāļu mijiedarbības pētījumi liecina, ka bempedoīnskābe un tās aktīvā metabolīta un glikuronīda forma nav ierasti raksturīgie zāļu transportvielu substrāti, izņemot bempedoīnskābes glikuronīdu, kas ir OAT3 substrāts.

Probenecīds

Probenecīds, glikuronīda savienojuma inhibitors, tika pētīts, lai novērtētu šo inhibitoru potenciālo iedarbību uz bempedoīnskābes farmakokinētiku. 180 mg bempedoīnskābes lietošana ar probenecīdu līdzsvara koncentrācijā 1,7 reizes paaugstināja bempedoīnskābes laukumu zem līknes (AUC) un 1,9 reizes paaugstināja bempedoīnskābes aktīvā metabolīta (ESP15228) AUC. Šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs un neietekmē ieteiktās devas.

Bempedoīnskābes ietekme uz citām zālēm

Statīni

Klīniskajos pētījumos tika novērtēta farmakokinētiskā mijiedarbība starp bempedoīnskābi 180 mg un simvastatīnu 40 mg, atorvastatīnu 80 mg, pravastatīnu 80 mg un rosuvastatīnu 40 mg. Vienas simvastatīna 40 mg devas lietošana ar bempedoīnskābi 180 mg līdzsvara koncentrācijā izraisīja simvastatīna skābes iedarbības pieaugumu 2 reizes. Lietojot vienlaicīgi ar 180 mg bempedoīnskābes, tika novērota atorvastatīna, pravastatīna un rosuvastatīna (lietojot vienu devu) un/vai to galveno metabolītu AUC pieaugums no 1,4 reizēm līdz 1,5 reizēm. Lietojot šos statīnus vienlaicīgi ar supratherapeitisku bempedoīnskābes 240 mg devu, tika novērots lielāks pieaugums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Transportvielu mediēto zāļu mijiedarbība

Bempedoīnskābe un tās glikuronīds klīniski nozīmīgā koncentrācijā vāji inhibē OATP1B1 un OATP1B3. Bempedoīnskābes vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti (piemēram, bosentāns, fimasartāns, asunaprevīrs, glekaprevīrs, grazoprevīrs, voksilaprevīrs, un statīni, piemēram, atorvastatīns, pravastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns un simvastatīns [skatīt 4.4. apakšpunktu]), var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

Bempedoīnskābe *in vitro* inhibē OAT2, kas var būt par nelielu seruma kreatinīna un urīnskābes līmeņa paaugstināšanos atbildīgais mehānisms (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bempedoīnskābes izraisīta OAT2 inhibīcija var arī potenciāli paaugstināt zāļu, kas ir OAT2 substrāti, koncentrāciju plazmā. Bempedoīnskābe klīniski nozīmīgā koncentrācijā var vāji inhibēt arī OAT3.

Ezetimibs

Lietojot vienu ezetimība devu ar bempedoīnskābi līdzsvara koncentrācijā, kopējā ezetimība (ezetimība un tā glikuronīda forma) un ezetimība glikuronīda AUC un maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) palielinājās attiecīgi par aptuveni 1,6 un 1,8 reizēm. Šis pieaugums, iespējams, ir saistīts ar bempedoīnskābes izraisīto OATP1B1 inhibīciju, kā rezultātā samazinās vielas saistīšana aknās un pēc tam samazinās ezetimība-glikuronīda eliminācija. Ezetimība AUC un C_{max} vērtību pieaugums bija mazāks par 20%. Šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs un neietekmē ieteiktās devas.

Citas pētītās mijiedarbības

Bempedoīnskābe neietekmēja metformīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku vai perorālās kontracepcijas līdzekļu noretindrona/etinilestradiola farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nilemdo ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dati par bempedoīnskābes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot bempedoīnskābi, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Bempedoīnskābe samazina holesterīna sintēzi un, iespējams, arī citu holesterīna atvasinājumu, kuri nepieciešami normālai augļa attīstībai, sintēzi, tāpēc Nilemdo var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces. Nilemdo lietošana ir jāpārtrauc pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība tiek plānota vai tiek konstatēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bempedoīnskābe/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Smagu nevēlamu blakusparādību iespējamības dēļ sievietes, kuras lieto Nilemdo, nedrīkst barot bērnu ar krūti. Nilemdo ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par Nilemdo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, nav paredzams, ka Nilemdo ietekmēs reproduktivitāti vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nilemdo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar bempedoīnskābi pīvotālos pētījumos bija hiperurikēmija (3,8%), sāpes ekstremitātēs (3,1%), anēmija (2,5%) un podagra (1,4%). Lielāks skaits pacientu, kuri lietoja bempedoīnskābi, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, pārtrauca ārstēšanu muskuļu spazmu (0,7% vs. 0,3%), caurejas (0,5% vs. < 0,1%), sāpju ekstremitātēs (0,4% vs. 0) un sliktas dūšas (0,3% vs. 0,2%) dēļ, lai gan atšķirības starp bempedoīnskābi un placebo nebija nozīmīgas.

Nevēlamu blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot bempedoīnskābi, pamatojoties uz sastopamības rādītājiem primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos un pēc iedarbības koriģētās sastopamības rādītājiem pētījumā CLEAR Outcomes, uzskaitītas 1. tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma.

Sastopamības biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Bieži
	Samazināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Podagra	Bieži
	Hiperurikēmija ^a	Bieži
	Samazināta ķermeņa masa ^b	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Retāk
	Paaugstināti aknu funkciju pārbaužu rādītāji	Retāk
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums	Bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Retāk
	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk

a. Hiperurikēmija ietver hiperurikēmiju un paaugstinātu urīnskābes līmeni asinīs.

b. (pētījumā CLEAR Outcomes) Ķermeņa masas samazināšanos novēroja tikai pacientiem ar sākuma ķermeņa masas indeksu (ĶMI) ≥ 30 kg/m², ar vidējo ķermeņa masas samazinājumu -2,28 kg 36. mēnesī. Vidējais ķermeņa masas samazinājums pacientiem ar sākuma ĶMI no 25 līdz < 30 kg/m² bija $\leq 0,5$ kg. Bempedoīnskābes lietošana nebija saistīta ar vidējās ķermeņa masas izmaiņām pacientiem ar sākuma ĶMI < 25 kg/m².

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Ir ziņots par transamināžu (AsAT un/vai AlAT) līmeņa paaugstināšanos serumā, lietojot bempedoīnskābi. Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumu biežums ($\geq 3 \times \text{NAR}$) bija 0,7% pacientiem, kurus ārstēja ar bempedoīnskābi, un 0,3% pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Pētījumā CLEAR Outcomes aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos par $\geq 3 \times \text{NAR}$ novēroja arī ar bempedoīnskābi ārstētiem pacientiem (1,6%), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (1,0%). Transamināžu līmeņa paaugstināšanās nebija saistīta ar citiem aknu darbības traucējumu pierādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināts urīnskābes līmenis serumā

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā tika novērota klīniskajos pētījumos ar bempedoīnskābi, iespējams, saistībā ar nieru kanāliņu OAT2 inhibīciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos, lietojot bempedoīnskābi, 12. nedēļā tika novērots urīnskābes līmeņa pieaugums vidēji par 47,6 mikromoliem/l (0,8 mg/dl), salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Urīnskābes līmenis serumā parasti pieauga terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, un tas atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos par podagru tika ziņots 1,4% pacientu, kas ārstēti ar bempedoīnskābi, un 0,4% pacientu, kas ārstēti ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumā CLEAR Outcomes ar bempedoīnskābi ārstētiem pacientiem 3. mēnesī tika novērots urīnskābes līmeņa pieaugums vidēji par 47,6 mikromoliem/l (0,8 mg/dl), salīdzinot ar sākotnējo līmeni, un biežāk tika ziņots arī par podagru ar bempedoīnskābi ārstētiem pacientiem (3,1%), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (2,1%). Abās terapijas grupās pacientiem, kuri ziņoja par podagru, bija lielāka iespēja, ka anamnēzē ir podagra un/vai sākotnējais urīnskābes līmenis virs NAR.

Ietekme uz kreatinīna līmeni serumā un urīnvielas slāpekli asinīs

Ir uzrādīts, ka bempedoīnskābe paaugstina kreatinīna līmeni serumā un urīnvielas slāpekli asinīs (blood urea nitrogen, BUN). Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos, lietojot bempedoīnskābi, 12. nedēļā tika novērots kreatinīna līmeņa serumā pieaugums vidēji par 4,4 mikromoliem/l

(0,05 mg/dl) un BUN pieaugums vidēji par 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl), salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Kreatinīna līmenis serumā un BUN parasti pieauga terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, tie saglabājās nemainīgi un atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Lietojot bempedoīnskābi pētījumā CLEAR Outcomes, tika novērots līdzīgs kreatinīna līmeņa serumā (5,8 mikromoli/l (0,066 mg/dl)) un BUN vidējais pieaugums (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)).

Novērotais kreatinīna līmeņa pieaugums serumā var būt saistīts ar to, ka bempedoīnskābe inhibē OAT2 atkarīgu kreatinīna sekrēciju nieru kanāliņos (skatīt 4.5. apakšpunktu), kas atspoguļo zāļu un endogēno substrātu mijiedarbību un neliecina par nieru darbības pasliktināšanos. Šī iedarbība ir jāņem vērā, interpretējot aprēķinātā kreatinīna klīrensa izmaiņas pacientiem, kas ārstējas ar Nilemdo, it īpaši pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem vai pacientiem, kuri saņem zāles, kam nepieciešama aprēķinātā kreatinīna klīrensa kontrole.

Samazināts hemoglobīna līmenis

Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās tika novērota klīniskajos pētījumos ar bempedoīnskābi. Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos 4,6% pacientu bempedoīnskābes grupā, salīdzinot ar 1,9% pacientu placebo grupā, tika novērots hemoglobīna līmeņa samazinājums par ≥ 20 g/l no sākotnējā līmeņa, un tas noslīdēja zem normas apakšējās robežas. Līdzīgi sastopamības rezultāti gan bempedoīnskābes grupā, gan placebo grupā (attiecīgi 0,2% vs. 0,2%) tika ziņoti par hemoglobīna līmeņa samazinājumu, kas pārsniedza 50 g/l un bija zem normas apakšējās robežas. Hemoglobīna līmeņa samazinājums parasti notika terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, un tas atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. No pacientiem, kuriem sākotnējie hemoglobīna līmeņa rādītāji bija normāli, 1,4% pacientu bempedoīnskābes grupā un 0,4% pacientu placebo grupā hemoglobīna līmenis ārstēšanas laikā bija zem normas apakšējās robežas. Primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos par anēmiju tika ziņots 2,5% pacientu, kas tika ārstēti ar bempedoīnskābi, un 1,6% pacientu, kas saņēma placebo. Pētījumā CLEAR Outcomes tika novērots līdzīgs hemoglobīna līmeņa samazinājums, un arī par anēmiju biežāk ziņoja ar bempedoīnskābi ārstētiem pacientiem (4,7%), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (3,9%).

Gados vecāki pacienti

No 3621 pacienta, kas primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos tika ārstēti ar bempedoīnskābi, 2098 (58%) pacienti bija > 65 gadus veci. CLEAR Outcomes pētījumā 4141 pacients (59%), kas tika ārstēti ar bempedoīnskābi, bija ≥ 65 gadus vecs un 1066 pacienti (15%), kas tika ārstēti ar bempedoīnskābi, bija ≥ 75 gadus veci. Starp gados vecāku un jaunāku cilvēku populāciju netika novērota drošuma vispārēja atšķirība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika lietotas devas līdz 240 mg/dienā (1,3 reizes vairāk par apstiprināto ieteikto devu), neuzrādot devu ierobežojošas toksicitātes pazīmes.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot līdz 14 reizes lielākas devas nekā pacientiem, kuri lietoja bempedoīnskābes 180 mg devu vienu reizi dienā, nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

Nav specifiskas terapijas Nilemdo pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski, un pēc nepieciešamības jāveic atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, citi seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, ATĶ kods: C10AX15

Darbības mehānisms

Bempedoīnskābe ir adenoizīna trifosfāta citrāta liāzes (ACL) inhibitors, kas pazemina ZBL-H, inhibējot holesterīna sintēzi aknās. ACL ir enzīms, kas atrodas augšpus 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzīma A (HMG-CoA) reduktāzes holesterīna biosintēzes ceļā. Bempedoīnskābei nepieciešama koenzīma A (CoA) aktivācija ar ļoti garas ķēdes acil-CoA sintetāzi 1 (ACSVL1) par ETC-1002-CoA. ACSVL1 galvenokārt veidojas aknās, nevis skeleta muskuļos. ETC-1002-CoA radītā ACL inhibīcija izraisa holesterīna sintēzes samazinājumu aknās un pazemina ZBL-H līmeni asinīs, palielinoties zema blīvuma lipoproteīnu receptoru skaitam. Bez tam ETC-1002-CoA radītā ACL inhibīcija izraisa vienlaicīgu aknu taukskābju biosintēzes nomākšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Bempedoīnskābes lietošana monoterapijā un kombinācijā ar citām lipīdus modificējošām zālēm samazina ZBL-H, ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ne-ABL-H), apolipoproteīna B (apo B), kopējā holesterīna (KH) un C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeni pacientiem ar hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju.

Pacientiem ar diabētu ir paaugstināts aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības risks, tāpēc klīniskajos pētījumos ar bempedoīnskābi tika iekļauti pacienti ar cukura diabētu. Diabēta pacientu apakšgrupā tika novērots zemāks hemoglobīna A1c (HbA1c) līmenis, salīdzinot ar placebo grupu (par vidēji 0,2%). Pacientiem, kam nebija diabēta, netika novērota HbA1c līmeņa atšķirība starp bempedoīnskābes un placebo grupām, un arī hipoglikēmijas rādītājos nebija atšķirību.

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot 240 mg devu (1,3 reizes vairāk par apstiprināto ieteikto devu), bempedoīnskābe nepagarina QT intervālu klīniski nozīmīgā apjomā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā efektivitāte un drošums primārās hiperholesterinēmijas un jauktas dislipidēmijas gadījumā
Nilemdo efektivitāte tika pētīta četros daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 3623 pieaugušie ar hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju, no kuriem 2425 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti bempedoīnskābes grupā. Visi pacienti reizi dienā perorāli lietoja bempedoīnskābes 180 mg devu vai placebo. Divos pētījumos pacienti lietoja lipīdu līmeni modificējošās pamatterapijas līdzekļus, kas sastāvēja no statīnu maksimālās panesamās devas ar citiem lipīdu līmeni modificējošiem līdzekļiem vai bez tiem. Divi pētījumi tika veikti pacientiem ar dokumentētu statīnu nepanesību. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos 3. fāzes pētījumos bija ZBL-H vidējais procentuālais samazinājums no pētījuma sākuma 12. nedēļā salīdzinājumā ar placebo.

Kombinētā terapija ar statīniem

Pētījums CLEAR Wisdom (pētījums 1002-047) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 52 nedēļas ilgs primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījums pacientiem ar hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju. Nilemdo efektivitāte tika novērtēta 12. nedēļā. Pētījumā tika iekļauti 779 pacienti, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:1, saņemot vai nu bempedoīnskābi (n = 522), vai placebo (n = 257) kā papildinājumu maksimālajai panesamajai lipīdu līmeni pazeminošajai terapijai. Maksimālā panesamā lipīdu līmeni pazeminošā terapija tika definēta kā maksimālā panesamā statīnu deva (tajā skaitā statīnu lietošanas shēmas, kas atšķiras no ikdienas devām, un ārstēšana bez statīniem vai ar ļoti mazu to devu), lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar

citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem. Pacienti, kuri lietoja simvastatīnu devā 40 mg dienā vai vairāk, netika iekļauti pētījumā.

Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons: no 28 līdz 91 gads), 51% dalībnieku bija ≥ 65 gadus veci, 36% bija sievietes, 94% bija baltās rases pārstāvji, 5% bija melnādainie un 1% bija aziāti. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). Randomizācijas brīdī 91% pacientu ārstējās ar statīniem un 53% ārstējās ar augstas intensitātes statīniem. Bempedoīnskābe, salīdzinot ar placebo, no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi samazināja ZBL-H līmeni ($p < 0,001$). Bempedoīnskābe nozīmīgi samazināja arī ne-ABL-H, apo B un KH.

Pētījums CLEAR Harmony (1002-040) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 52 nedēļas ilgs primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījums, kurā novērtēja bempedoīnskābes efektivitāti un drošumu pacientiem ar hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju. Nīlemdo efektivitāte tika novērtēta 12. nedēļā. Pētījumā tika iekļauti 2230 pacienti, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:1, saņemot vai nu bempedoīnskābi ($n = 1488$), vai placebo ($n = 742$) kā papildinājumu maksimālajai panesamajai lipīdu līmeni pazeminošajai terapijai. Maksimālā panesamā lipīdu līmeni pazeminošā terapija tika definēta kā maksimālā panesamā statīnu deva (tajā skaitā statīnu lietošanas shēmas, kas atšķiras no ikdienas devām, un ārstēšana ar ļoti mazu statīnu devu), lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem. Pacienti, kuri lietoja simvastatīnu devā 40 mg dienā vai vairāk, un pacienti, kuri lietoja PCSK9 inhibitorus, netika iekļauti pētījumā.

Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 66 gadi (diapazons: no 24 līdz 88 gadi), 61% dalībnieku bija ≥ 65 gadus veci, 27% bija sievietes, 96% bija baltās rases pārstāvji, 3% bija melnādainie un 1% bija aziāti. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). Randomizācijas brīdī visi pacienti ārstējās ar statīniem un 50% ārstējās ar augstas intensitātes statīniem. Bempedoīnskābe, salīdzinot ar placebo, no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi samazināja ZBL-H līmeni ($p < 0,001$). Ievērojami augstāks pacientu proporcionālais skaits sasniedza ZBL-H līmeni $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) bempedoīnskābes grupā, salīdzinot ar placebo, 12. nedēļā (32% salīdzinājumā ar 9%, $p < 0,001$); bempedoīnskābe nozīmīgi samazināja arī ne-ABL-H, apo B un KH līmeni (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Nīlemdo terapeitiskā iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju — vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai

	CLEAR Wisdom (pētījums 1002-047) (N = 779)		CLEAR Harmony (pētījums 1002-040) (N = 2230)	
	Nīlemdo n = 522	Placebo n = 257	Nīlemdo n = 1488	Placebo n = 742
ZBL-H ^a , n	498	253	1488	742
LS vidējā vērtība	-15,1	2,4	-16,5	1,6
ne-ABL-H ^a , n	498	253	1488	742
LS vidējā vērtība	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1485	736
LS vidējā vērtība	-9,3	3,7	-8,6	3,3
KH ^a , n	499	253	1488	742
LS vidējā vērtība	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteīns B; ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; LS = mazākie kvadrāti; KH = kopējais holesterīns.

Pamatterapijas statīni (1002-047): atorvastatīns, simvastatīns, rosuvastatīns, pravastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns un lovastatīns.

Pamatterapijas statīni (1002-040): atorvastatīns, simvastatīns, pravastatīns.

a. Procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, tika analizētas, izmantojot kovariācijas analīzi (ANCOVA), kā faktorus izmantojot ārstēšanas un randomizācijas kategorijas un kā kovariātu — sākotnējo lipīdu rādītāju.

Pacienti ar statīnu nepanesību

CLEAR Tranquility (pētījums 1002-048) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 12 nedēļas ilgs primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījums, kurā tika izvērtēta Nilemdo efektivitāte, salīdzinot ar placebo, ZBL-H līmeņa samazināšanā, pievienojot to ezetimibam pacientiem ar paaugstinātu ZBL-H līmeni, kuriem bija statīnu nepanesība anamnēzē un kuri nespēja panest vairāk par zemāko apstiprināto statīna sākuma devu. Pētījumā tika iekļauti 269 pacienti, kas pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:1 un 12 nedēļas saņēma bempedoīnskābi ($n = 181$) vai placebo ($n = 88$) kā papildinājumu ezetimibam devā 10 mg dienā.

Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons: no 30 līdz 86 gadi), 55% dalībnieku bija ≥ 65 gadus veci, 61% bija sievietes, 89% bija baltās rases pārstāvji, 8% bija melnādainie, 2% bija aziāti un 1% bija citas rases pārstāvji. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). 33% no pacientiem, kuri saņēma bempedoīnskābi, salīdzinot ar 28% pacientu, kuri saņēma placebo, randomizācijas brīdī ārstējās ar statīniem, kuru deva bija mazāka par vai vienāda ar zemāko apstiprināto devu. Bempedoīnskābe no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni, salīdzinot ar placebo lietošanu ($p < 0,001$). Bempedoīnskābe nozīmīgi pazemināja arī ne-ABL-H, apo B un KH līmeni (skatīt 3. tabulu).

CLEAR Serenity (pētījums 1002-046) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 24 nedēļas ilgs primārās hiperlipidēmijas 3. fāzes pētījums, kurā tika izvērtēta Nilemdo efektivitāte, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar paaugstinātu ZBL-H līmeni, kuriem bija statīnu nepanesība vai kuri nespēja panest divus vai vairāk statīnu, vienu no tiem pie vismazākās devas. Pacientiem, kuri spēja panest devu, kas bija mazāka par apstiprinātu statīna sākotnējo devu, atļāva lietot konkrēto devu pētījuma laikā. Bempedoīnskābes efektivitāte tika novērtēta 12. nedēļā. Pētījumā tika iekļauti 345 pacienti, kas pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:1 un 24 nedēļas saņēma bempedoīnskābi ($n = 234$) vai placebo ($n = 111$). Randomizācijas brīdī 8% pacientu, kuri saņēma bempedoīnskābi, salīdzinājumā ar 10% pacientu, kuri saņēma placebo, lietoja statīnus devā, kas bija mazāka par vismazāko apstiprināto devu, un 36% pacientu, kuri saņēma bempedoīnskābi, salīdzinājumā ar 30% pacientu, kuri saņēma placebo, lietoja citus lipīdu līmeni modificējošus līdzekļus, kas nebija statīni.

Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 65 gadi (diapazons: no 26 līdz 88 gadi), 58% dalībnieku bija ≥ 65 gadus veci, 56% bija sievietes, 89% bija baltās rases pārstāvji, 8% bija melnādainie, 2% bija aziāti un 1% bija citas rases pārstāvji. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedoīnskābe no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni, salīdzinot ar placebo lietošanu ($p < 0,001$). Bempedoīnskābe nozīmīgi pazemināja arī ne-ABL-H, apo B un KH līmeni (skatīt 3. tabulu).

Terapija, neizmantojot lipīdu līmeni modificējošus līdzekļus

Pētījumā CLEAR Serenity (pētījums 1002-046) 133 pacienti bempedoīnskābes grupā un 67 pacienti placebo grupā nelietoja lipīdu līmeni modificējošas pamatterapijas līdzekļus. Bempedoīnskābe no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni, salīdzinot ar placebo šajā apakšgrupā. Atšķirība starp bempedoīnskābi un placebo vidējās procentuālās ZBL-H līmeņa izmaiņās no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai bija -22,1% (TI: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

3. tabula. Nilemdo terapeitiskā iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar statīnu nepanesību — vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai

	CLEAR Tranquility (pētījums 1002-048) (N = 269)		CLEAR Serenity (pētījums 1002-046) (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Placebo n = 88	Nilemdo n = 234	Placebo n = 111
ZBL-H ^a , n	175	82	224	107
LS vidējā vērtība	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
ne-ABL-H ^a , n	175	82	224	107
LS vidējā vērtība	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
LS vidējā vērtība	-14,6	4,7	-14,7	0,3
KH ^a , n	176	82	224	107
LS vidējā vērtība	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B = apolipoproteīns B; ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; LS = mazākie kvadrāti; KH = kopējais holesterīns.

Pamatterapijas statīni (1002-048): atorvastatīns, simvastatīns, rosuvastatīns, pravastatīns, lovastatīns.

Pamatterapijas statīni (1002-046): atorvastatīns, simvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns, pravastatīns, lovastatīns.

a. Procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, tika analizētas, izmantojot kovariācijas analīzi (ANCOVA), kā faktorus izmantojot ārstēšanas un randomizācijas kategorijas un kā kovariātu — sākotnējo lipīdu rādītāju.

Visos četros pētījumos maksimālā ZBL-H līmeni pazeminošā ietekme tika novērota jau 4. nedēļā, un efektivitāte saglabājās visu pētījumu laikā. Šie rezultāti bija konsekventi visās apakšgrupās, kas tika pētītas jebkurā no pētījumiem, ietverot vecumu, dzimumu, rasi, etnisko piederību, reģionu, diabētu anamnēzē, sākotnējo ZBL-H līmeni, ķermeņa masas indeksu (KMI), heterozigotas ģimenes hiperholesterinēmijas (HeGH) statusu un pamatterapijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums kardiovaskulāru notikumu profilaksē

CLEAR Outcomes (pētījums 1002-043) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, uz notikumiem balstīts pētījums, kurā piedalījās 13 970 pieauguši pacienti ar konstatētu aterosklerotisku sirds un asinsvadu slimību (*cardiovascular disease*, CVD) (70%) vai ar augsta riska aterosklerotisku CVD (30%). Pacienti ar konstatētu CVD bija anamnēzē pierādīta koronāro artēriju slimība, simptomātiska perifērisko artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra aterosklerotiska slimība. Tika uzskatīts, ka pacientiem, kuriem nav konstatēta CVD, ir augsts CVD risks, pamatojoties uz vismaz vienu no šiem kritērijiem: (1) cukura diabēts (1. tips vai 2. tips) sievietēm, kuras vecākas par 65 gadiem, vai vīriešiem, kuri vecāki par 60 gadiem, vai (2) Reinoldsa riska rādītājs > 30% vai SCORE riska rādītājs > 7,5% 10 gadu laikā, vai 3) koronāro artēriju kalcija rādītājs > 400 Agatstona vienības jebkurā laikā pagātnē. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Nilemdo 180 mg dienā (n = 6992) vai placebo (n = 6978) vienu pašu vai kā papildu terapijas līdzekli citām lipīdu līmeni pazeminošām pamatterapijām, kas varēja ietvert ļoti mazas statīnu devas. Kopumā vairāk nekā 95% pacientu tika novēroti līdz pētījuma beigām vai nāvei, un mazāk nekā 1% nebija pieejami novērošanas perioda laikā. Novērošanas perioda ilguma mediāna bija 3,4 gadi.

Sākotnējais vidējais pacientu vecums bija 65,5 gadi, 48% bija sievietes, 91% bija baltās rases pārstāvji. Izvēlētie papildu sākotnējie raksturlielumi ietvēra hipertensiju (85%), cukura diabētu (46%), prediabētu (42%), pašreizēju tabakas lietotāju (22%), aGfā < 60 ml/min uz 1,73 m² (21%) un vidējo ķermeņa masas indeksu 29,9 kg/m². Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Sākotnēji 41% pacientu lietoja vismaz vienu lipīdus modificējošu terapiju, tai skaitā ezetimibu (12%) un ļoti mazu statīnu devu (23%).

Nilemdo nozīmīgi samazināja primārā saliktā smagu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events*, MACE-4) mērķa kritērija (kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, neletālu miokarda infarktu, neletālu insultu un koronāru revaskularizāciju) rašanās risku par 13%, salīdzinot ar placebo (riska attiecība: 0,87; 95% TI: 0,79; 0,96; p = 0,0037); un nozīmīgi samazināja galvenā sekundārā MACE-3 saliktā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults) rašanās risku par 15%, salīdzinot ar placebo (riska attiecība: 0,85; 95% TI: 0,76; 0,96;

p = 0,0058). Primārā saliktā mērķa kritērija rezultāts kopumā bija līdzīgs iepriekš noteiktajās apakšgrupās (sākotnējais vecums, rase, etniskā piederība, dzimums, ZBL-H kategorija, statīnu lietošana, ezetimība lietošana, diabēts). Nilemdo ietekme uz atsevišķām primārā mērķa kritērija komponentēm ietvēra neletāla miokarda infarkta riska samazināšanos par 27% un koronārās revaskularizācijas riska samazināšanos par 19%, salīdzinot ar placebo. Netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība neletālā insulta un kardiovaskulārās nāves riska samazināšanā, salīdzinot ar placebo. Primārā un galvenā sekundārā efektivitātes mērķa kritērija rezultāti ir parādīti 4. tabulā. MACE-4 primārā un MACE-3 sekundārā mērķa kritērija kumulatīvās sastopamības Kaplāna-Meijera līknes aplēses ir parādītas 1. un 2. attēlā tālāk. MACE-4 primārā mērķa kritērija kumulatīvā sastopamība ir atdalīta ar 6. mēnesi.

Turklāt atšķirība starp Nilemdo un placebo vidējo procentuālo ZBL-H izmaiņu no sākotnējā līmeņa līdz 6. mēnesim bija -20% (95% TI: -21%; -19%).

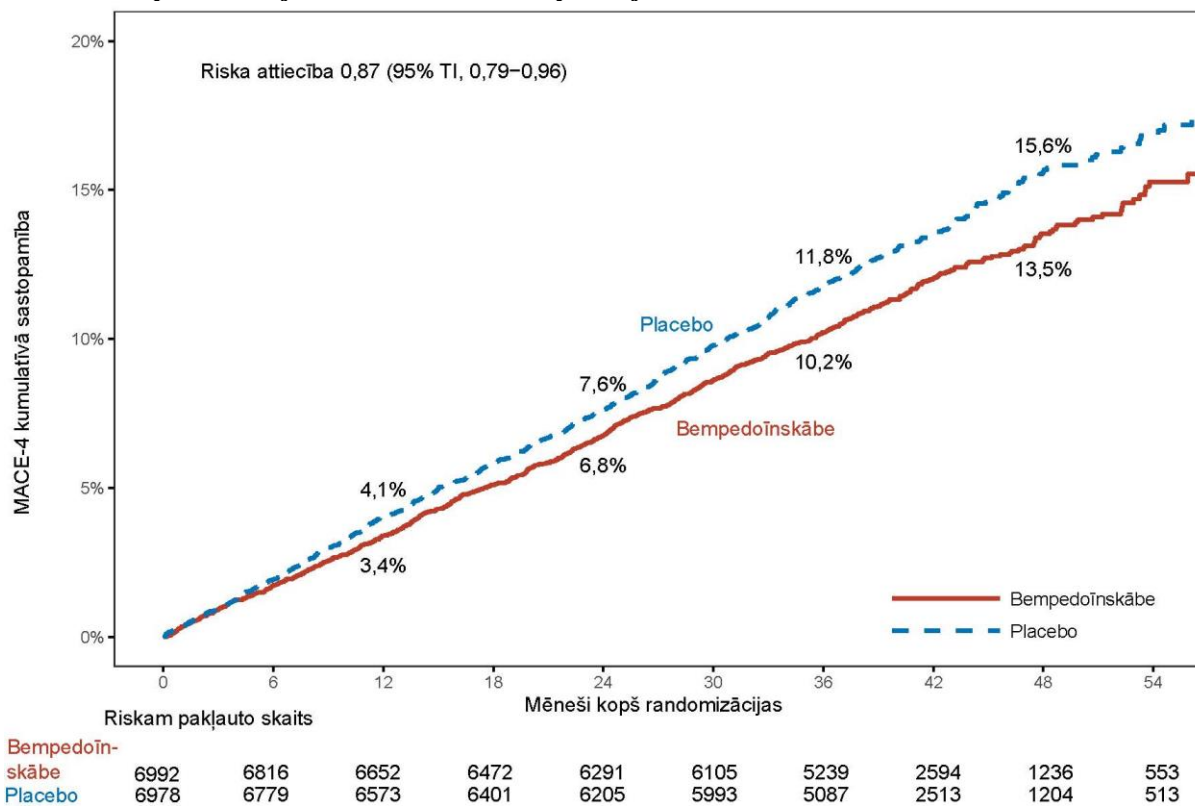
4. tabula. Nilemdo ietekme uz galvenajiem kardiovaskulārajiem notikumiem

	Nilemdo N=6992	Placebo N=6978	Nilemdo, salīdzinot ar placebo
Mērķa kritērijs	n (%)	n (%)	Riska attiecība^a (95% TI) p-vērtība^b
Primārais saliktais mērķa kritērijs			
Kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults, koronāra revaskularizācija (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Primārā mērķa kritērija komponentes			
Neletāls miokarda infarkts	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronāra revaskularizācija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Neletāls insults	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Kardiovaskulāra nāve	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji			
Kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Letāls un neletāls miokarda infarkts	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Koronāra revaskularizācija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Letāls un neletāls insults	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NN

TI = ticamības intervāls; MACE = nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums (*major adverse cardiovascular event*); NN = nav nozīmīgs

- Riska attiecība un atbilstošais 95% TI tika balstīts uz Koksja proporcionālo bīstamības modeli, kas tika piemērots kā skaidrojošais mainīgais.
 - p-vērtība tika balstīta uz *log rank* testu.
- Piezīme. Šajā tabulā ir parādīts arī katras MACE komponentes pirmās rašanās laiks; pacientus varēja iekļaut vairāk nekā 1 kategorijā

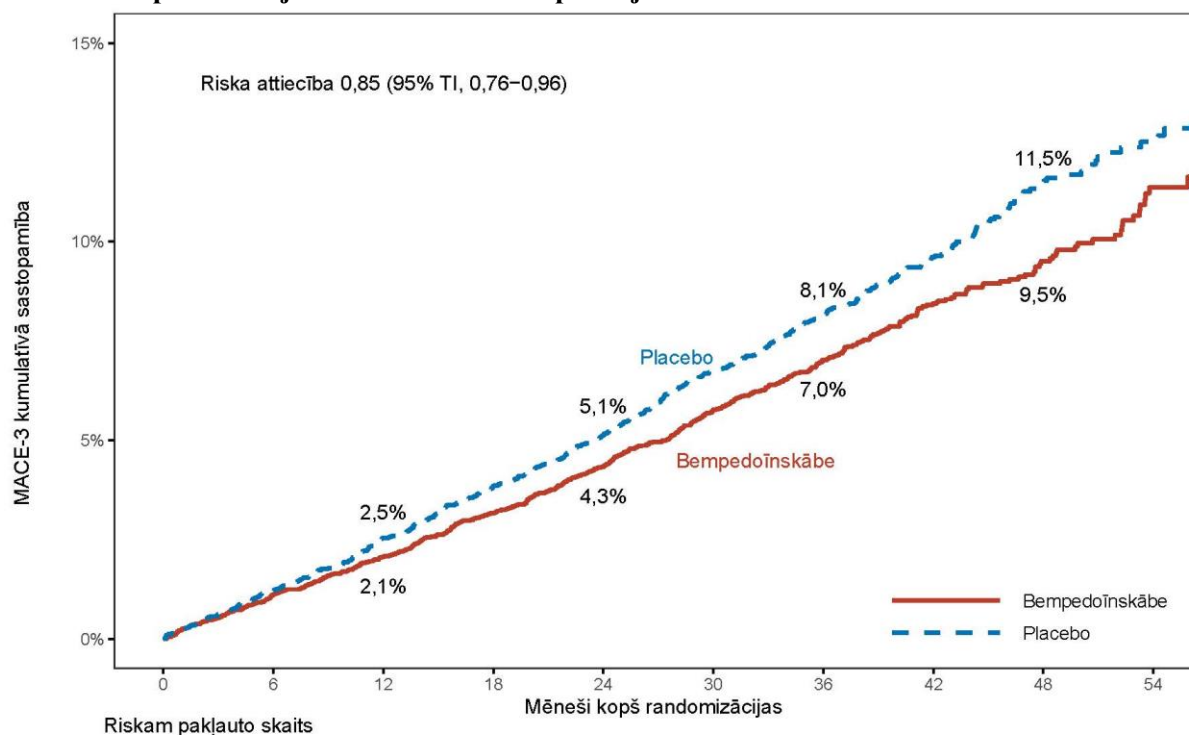
1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne laikam līdz pirmajam MACE-4 rašanās brīdim



MACE = nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums

Piezīme. MACE-4 definēts kā kardiovaskulāras nāves, neletāla MI, neletāla insulta un koronārās revaskularizācijas saliktais mērķa kritērijs.

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne laikam līdz pirmajam MACE-3 rašanās brīdim



Bempedoīnskābe
Placebo

MACE = nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums

Piezīme. MACE-3 definēts kā kardiovaskulāras nāves, neletāla MI un neletāla insulta saliktais mērķa kritērijs.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par bempedoīnskābi pediatriskajā populācijā no 4 līdz 18 gadiem paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Farmakokinētiskie dati liecina, ka bempedoīnskābes uzsūkšanās laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai ir 3,5 stundas, ja to lieto kā Nilemdo 180 mg tabletes. Bempedoīnskābes farmakokinētiskajiem rādītājiem ir norādīta vidējā vērtība [standartnovirze (SN)], ja vien nav norādīts citādi. Bempedoīnskābi var uzskatīt par priekšzālēm, kas aktivizējas intracelulāri ar ACSVL1 par ETC-1002-CoA. Pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar hiperholesterinēmiju C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 24,8 (6,9) mikrogrami/ml un 348 (120) mikrogrami h/ml. Bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika parasti bija lineāra diapazonā no 120 mg līdz 220 mg. Pēc atkārtotas lietošanas ieteicamajā devā netika novērotas no laika atkarīgas bempedoīnskābes farmakokinētikas izmaiņas, un bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc 7 dienām. Vidējais bempedoīnskābes uzkrāšanās koeficients bija aptuveni 2,3 reizes.

Līdztekus lietotais uzturs neietekmēja bempedoīnskābes iekšķīgo biopieejamību, ja to lietoja kā Nilemdo 180 mg tabletes. Uzturs palēnina bempedoīnskābes uzsūkšanās ātrumu; uzsūkšanās ātruma konstante, lietojot kopā ar uzturu, ir 0,32/h.

Izkliede

Bempedoīnskābes šķietamais izklijes tilpums (V/F) bija 18 l. Bempedoīnskābes, tās glikuronīda un tās aktīvā metabolīta ESP15228 saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija attiecīgi 99,3%, 98,8% un 99,2%. Bempedoīnskābe nenokļūst eritrocītos.

Biotransformācija

Metaboliskās mijiedarbības pētījumi *in vitro* liecina, ka bempedoīnskābe, kā arī tās aktīvā metabolīta un glikuronīda formas netiek metabolizētas un neinhibē un neinducē citohroma P450 enzīmus.

Primārais bempedoīnskābes eliminācijas ceļš ir metabolisms par acilglikuronīdu. Bempedoīnskābe tiek arī atgriezeniski pārveidota par aktīvu metabolītu (ESP15228), pamatojoties uz cilvēka aknās *in vitro* novēroto aldo-keto reduktāzes aktivitāti. Pēc atkārtotas devas lietošanas vidējā AUC metabolīta/primāro zāļu attiecība plazmā metabolītam ESP15228 bija 18% un laika gaitā saglabājās nemainīga. UDP-glikuronoziltransferāze 2B7 (UGT2B7) *in vitro* vidē savienojumus abus pārveido par neaktīviem glikuronīda konjugātiem. Bempedoīnskābe, ESP15228 un to attiecīgās konjugētās formas tika konstatētas plazmā, kur bempedoīnskābe veidoja lielāko daļu (46%) no AUC_{0-48 h} un tās glikuronīds bija otrs izplatītākais (30%). ESP15228 un tā glikuronīds veidoja attiecīgi 10% un 11% no plazmas AUC_{0-48 h}.

Pacienti ar hiperholesterinēmiju bempedoīnskābes līdzvērtīgā aktīvā metabolīta (ESP15228) C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 3,0 (1,4) mikrogrami/ml un 54,1 (26,4) mikrogrami h/ml. Pamatojoties uz sistēmisko iedarbību un farmakokinētiskajām īpašībām, ESP15228, iespējams, nedaudz ietekmēja bempedoīnskābes vispārējo klīnisko aktivitāti.

Eliminācija

Bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācijas klīrenss (CL/F), ko noteica pēc populācijas farmakokinētikas (FK) analīzes pacientiem ar hiperholesterinēmiju, bija 12,1 ml/min pēc vienu reizi dienā lietotām devām; neizmainītas bempedoīnskābes nieru klīrenss veidoja mazāk par 2% no kopējā klīrensa. Vidējais (SN) bempedoīnskābes eliminācijas pusperiods cilvēkiem bija 19 (10) stundas līdzsvara koncentrācijā.

Pēc vienreizējas perorālas 240 mg bempedoīnskābes devas (1,3 reizes lielāka par apstiprināto ieteikto devu) lietošanas 62,1% no kopējās devas (bempedoīnskābe un tās metabolīti) tika izvadīti urīnā, galvenokārt bempedoīnskābes acilglikuronīda konjugāta veidā, un 25,4% tika izvadīti fēcēs. Mazāk par 5% no ievadītās devas izdalījās fēcēs un urīnā (kopā) kā neizmainīta bempedoīnskābe.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Bempedoīnskābes farmakokinētika tika novērtēta vienas devas pētījumos un populācijas FK analīzēs pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu nieru darbību, bempedoīnskābes AUC palielinājās 1,4 līdz 2,2 reizes pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Bempedoīnskābes AUC palielinājās 1,47 reizes (90% TI: 1,01; 2,15) un 1,75 reizes (90% TI: 1,15; 2,68) attiecīgi pētāmajām personām ar terminālu nieru slimību (ESRD), kurām bempedoīnskābe (viena deva, 180 mg) tika lietota 1 stundu pirms hemodialīzes (HD), un pētāmajām personām ar ESRD, kuras bempedoīnskābi saņēma 23 stundas pēc HD, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām ar normālu nieru darbību.

Ekskrēcija caur nierēm ir mazāk nozīmīgs kopējās neizmainītās bempedoīnskābes eliminācijas ceļš (skatīt "Eliminācija" 5.2. apakšpunktā); vienas devas pētījumos pētāmajām personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdz ESRD, saņemot HD, ģeometrisko vidējo AUC vērtību novēroja diapazonā no 392 līdz 480 mikrogrami-h/ml.

Aknu darbības traucējumi

Bempedoīnskābes un tās metabolīta (ESP15228) farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar normālu aknu darbību vai viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A un B grupa) pēc vienas devas lietošanas (n = 8/grupā). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, bempedoīnskābes vidējās C_{max} un AUC vērtības samazinājās attiecīgi par 11% un 22% pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un attiecīgi par 14% un 16% pacientiem ar vidēji

smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav paredzams, ka tas izraisīs efektivitātes samazināšanos. Līdz ar to devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Bempedoīnskābe nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa).

Citas īpašas pacientu grupas

Bempedoīnskābes farmakokinētiku neietekmēja pacientu vecums, dzimums vai rase. Statistiski nozīmīgs kovariāts bija ķermeņa masa. Ķermeņa masas zemākā kvartile (< 73 kg) tika saistīta ar aptuveni 30% lielāku iedarbību. Iedarbības palielinājums nebija klīniski nozīmīgs, un netiek ieteikts pielāgot devu, ņemot vērā ķermeņa masu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta genotoksitātes pētījumu kopumā nav identificēta bempedoīnskābes iespējamā mutagenitāte vai klastogenitāte. Pilna mūža kancerogenitātes pētījumos ar grauzējiem bempedoīnskābe palielināja hepatocelulāro un vairogdziedzera folikulu audzēju sastopamību žurku tēviņiem un hepatocelulāro audzēju sastopamību peļu tēviņiem. Šie ir bieži sastopami audzēji, kas novēroti grauzēju mūža biotestos, un audzēju ģenēzes mehānisms ir sekundārs grauzējiem specifiskai peroksisomu proliferāciju aktivējoša receptora (PPAR) alfa aktivācijai tāpēc šie audzēji netiek uzskatīti par risku cilvēkam.

Palielināts aknu svars un hepatocelulārā hipertrofija tika novērota tikai žurkām, un tā tika daļēji novērsta pēc 1 mēneša atveseļošanās perioda, saņemot ≥ 30 mg/kg dienā jeb 4 reizes lielāku devu nekā cilvēkam, lietojot 180 mg. Žurkām un pērtiķiem, lietojot panesamas devas, tika novērotas atgriezeniskas, ne nevēlamas laboratorisko rādītāju izmaiņas, kas liecināja par šo ietekmi uz aknām, eritrocītu un koagulācijas rādītāju samazināšanos, kā arī urīnvielas slāpekļa un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos. Nevēlamās atbildes reakcijas deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*no observed adverse effect level*, NOAEL), hroniskajos pētījumos bija 10 mg/kg dienā un 60 mg/kg dienā, kas bija saistīta ar zemāku iedarbību un 15 reizes augstāku iedarbību nekā cilvēkam, lietojot 180 mg, attiecīgi žurkām un pērtiķiem.

Bempedoīnskābe nebija teratogēna vai toksiska embrijiem vai augļiem, lietojot grūsnēm trušiem devās līdz 80 mg/kg dienā jeb 12 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg. Grūsnām žurkām, kurām organoģenēzes laikā deva bempedoīnskābi devā 10, 30 un 60 mg/kg dienā, bija samazināts dzīvotspējīgo augļu skaits un samazināts augļa ķermeņa svars, lietojot ≥ 30 mg/kg dienā jeb 4 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg. Palielinātu augļa skeleta atražu (salieltas lāpstiņas un ribas) sastopamību novēroja pie visām devām, pie iedarbības, kas bija mazāka par sistēmisko iedarbību cilvēkam, lietojot 180 mg. Pētījumā par pirms un pēcdzemdību attīstību grūsnām žurkām, kas saņēma bempedoīnskābi devā 5, 10, 20 un 30 mg/kg dienā visā grūsnības un laktācijas laikā, tika novērota negatīva ietekme uz mātīti, lietojot ≥ 20 mg/kg dienā, un samazinājās dzīvi dzimušo mazuļu skaits, mazuļu dzīvildze, augšanas, mācīšanās un atmiņas rādītāji, lietojot ≥ 10 mg/kg dienā, ar iedarbību mātītei, lietojot devu 10 mg/kg dienā, kas ir mazāk nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot 180 mg.

Dati par Nilemdo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Bempedoīnskābes ievadīšana žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un līdz 7. grūsnības dienai mātītēm izraisīja meklēšanās cikla izmaiņas, dzelteno ķermeņu un implantāciju skaita samazināšanos pie devas ≥ 30 mg/kg dienā, neietekmējot tēviņu un mātīšu auglību vai spermas rādītājus pie devas 60 mg/kg dienā (attiecīgi 4 un 9 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Magnija stearāts (E470b)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols/PEG (E1521)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija blisteri.
Iepakojumi pa 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotajām tabletēm.
Polivinilhlorīda (PVH)/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri.
Iepakojumi pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotajai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 1. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilemdo 180 mg apvalkotās tabletes
bempedoic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 180 mg bempedoīnskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

10 x 1 apvalkotā tablete

50 x 1 apvalkotā tablete

100 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1425/001 10 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/007 14 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/008 84 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/004 90 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/005 98 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/006 100 apvalkotās tabletes
EU/1/20/1425/009 10 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/20/1425/010 50 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/20/1425/011 100 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilemdo 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilemdo 180 mg apvalkotās tabletes
bempedoic acid

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Daiichi-Sankyo (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nilemdo 180 mg apvalkotās tabletes *bempedoic acid*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nilemdo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nilemdo lietošanas
3. Kā lietot Nilemdo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nilemdo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nilemdo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Nilemdo un kā tas darbojas

Nilemdo ir zāles, kas pazemina “sliktā” holesterīna (saukta arī par ZBL holesterīnu), tauku veida, līmeni asinīs. Nilemdo var arī palīdzēt samazināt kardiovaskulāro risku, pazeminot “sliktā” holesterīna līmeni.

Nilemdo satur aktīvo vielu bempedoīnskābi, kas ir neaktīva, līdz tā nonāk aknās, kur tā pārvēršas par aktīvo vielu. Bempedoīnskābe samazina holesterīna veidošanos aknās un palielina ZBL holesterīna izvadīšanu no asinīm, bloķējot enzīmu (ATF citrāta liāzi), kas nepieciešams holesterīna izstrādei.

Kādam nolūkam Nilemdo lieto

- Pieaugušajiem ar primāro hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju — tie ir stāvokļi, kas izraisa augstu holesterīna līmeni asinīs. Šīs zāles lieto papildus holesterīna līmeni samazinošai diētai.
- Pieaugušajiem ar augstu holesterīna līmeni asinīs, kuriem jau ir sirds un asinsvadu slimība vai citas slimības, kas viņiem rada lielāku kardiovaskulāro notikumu risku.

Nilemdo lieto:

- ja Jūs lietojat statīnu (piemēram, simvastatīnu, bieži lietotas zāles augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai) un tas pietiekami nesamazina ZBL holesterīna līmeni;
- vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja ir statīnu nepanesība vai tos nevar lietot.

2. Kas Jums jāzina pirms Nilemdo lietošanas

Nelietojiet Nilemdo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bempedoīnskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;

- ja Jūs lietojat vairāk nekā 40 mg simvastatīna (citas zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai) dienā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nilemdo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir bijusi podagra;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Pirms Nilemdo lietošanas sākuma ārsts var Jums veikt asins analīzes. Tas nepieciešams, lai pārbaudītu, cik labi funkcionē Jūsu aknas.

Ja Jūs lietojat citas zāles, ko sauc par statīniem (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai), nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums (skatīt “Citas zāles un Nilemdo”).

Ja plānojat grūtniecību, vispirms konsultējieties ar ārstu. Pirms jebkura kontracepcijas līdzekļa lietošanas pārtraukšanas ārsts Jums ieteiks, kā pārtraukt Nilemdo lietošanu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Nilemdo bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem. Šajā vecuma grupā Nilemdo nav pētīts.

Citas zāles un Nilemdo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:

- atorvastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai; tās sauc par statīniem).
Vienlaicīgi lietojot statīnu un Nilemdo, var paaugstināties muskuļu slimības risks. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkurām neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu;
- bosentāns (lieto, lai kontrolētu slimību, ko sauc par plaušu artērijas hipertensiju);
- fimasartāns (lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu un sirds mazspēju);
- asunaprevīrs, glekaprevīrs, grazoprevīrs, voksilaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, jo pastāv iespēja, ka tās var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Ja, lietojot šīs zāles, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu un pārtrauciet Nilemdo lietošanu.

- **Grūtniecība**

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ir jāapliecina, ka Jūs neesat grūtniece un ka Jūs lietojat efektīvu kontracepcijas metodi atbilstoši ārsta norādījumiem. Ja Jūs lietojat kontracepcijas tabletes un piedzīvojat caurejas vai vemšanas epizodi, kas ilgst vairāk par 2 dienām, Jums jālieto cita kontracepcijas metode (piemēram, prezervatīvi, diafragma) 7 dienas pēc simptomu izzušanas.

Ja pēc ārstēšanas ar Nilemdo uzsākšanas Jūs izlemjat, ka vēlaties, lai iestājas grūtniecība, pastāstiet par to ārstam, jo tādā gadījumā ir jāmaina ārstēšanas veids.

- **Barošana ar krūti**

Nelietojiet Nilemdo, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai Nilemdo izdalās pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nilemdo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nilemdo satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Nilemdo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete vienreiz dienā.

Norijiet tableti veselu reizē ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Nilemdo vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Nilemdo

Ja esat aizmirsis:

- šīs dienas devu un pamanāt to pēcpusdienā, lietojiet izlaisto devu un nākamajā dienā lietojiet nākamo devu ierastajā laikā;
- iepriekšējās dienas devu, lietojiet tableti ierastajā laikā, nelietojot dubultu devu aizmirstās vietā.

Ja pārtraucat lietot Nilemdo

Nepārtrauciet lietot Nilemdo bez ārsta atļaujas, jo tad var atkal paaugstināties holesterīna līmenis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādībām var būt šāds biežums:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, podagra;
- sāpes plecos, kājās vai rokās;
- asins analīžu rezultāti, kas liecina par aknu patoloģiju;
- samazināts glomerulu filtrācijas ātrums (mērījums, kas parāda, cik labi darbojas Jūsu nieres).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts hemoglobīna līmenis (olbaltumviela eritrocītos, kas pārnēsā skābekli);
- paaugstināts kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs (laboratoriskie testi nieru funkcijas noteikšanai);
- svāra zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nilemdo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP / Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nilemdo satur

- Aktīvā viela ir bempedoīnskābe. Katra apvalkotā tablete satur 180 mg bempedoīnskābes.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā sadaļu “Nilemdo satur laktozi un nātriju”);
 - mikrokristāliskā celuloze (E460);
 - nātrija cietes glikolāts (A tips) (skatīt 2. punktā sadaļu “Nilemdo satur laktozi un nātriju”);
 - hidroksipropilceluloze (E463);
 - magnija stearāts (E470b);
 - koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551);
 - daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talka (E553b), titāna dioksīds (E171), makrogols/PEG (E1521).

Nilemdo ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas formas, ar iespaidumu “180” vienā pusē un “ESP” otrā pusē. Tabletes izmēri: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo tiek piegādāts plastmasas/alumīnija blisteros kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotajām tabletēm vai dozējamu vienību blisteros kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotajai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

Ražotājs

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.