

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 180 mg filmsko obložena tableta vsebuje 28,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela, ovalna, filmsko obložena tableta približne velikosti 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm z vtisnjeno oznako „180“ na eni in „ESP“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija in mešana dislipidemija

Zdravilo Nilemdo je indicirano pri odraslih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti:

- v kombinaciji s statinom ali statinom skupaj z drugim zdravljenjem za znižanje ravni lipidov pri bolnikih, pri katerih z največjim toleriranim odmerkom statina ni mogoče doseči ciljev LDL-C (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4), ali
- kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugim zdravljenjem za znižanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statina ali je statin pri njih kontraindiciran.

Kardiovaskularna bolezen

Zdravilo Nilemdo je indicirano pri odraslih, ki imajo potrjeno aterosklerotično kardiovaskularno bolezen ali visoko tveganje zanjo, za zmanjšanje kardiovaskularnega tveganja z zniževanjem ravni LDL-C, in sicer kot dodatek h korekciji drugih dejavnikov tveganja:

- pri bolnikih, ki jemljejo največji odmerek statina, ki ga še prenašajo, z ezetimibom ali brez njega;
- samostojno ali v kombinaciji z ezetimibom pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih je uporaba statina kontraindicirana.

Za rezultate študij glede učinkov na LDL-C, kardiovaskularne dogodke in proučevane populacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 180 mg filmsko obložena tableta zdravila Nilemdo na dan.

Sočasno zdravljenje s simvastatinom

Kadar se zdravilo Nilemdo daje sočasno s simvastatinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan (ali 40 mg na dan za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in visokim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, pri katerih cilj zdravljenja ni bil dosežen z manjšimi odmerki in kadar pričakovane klinične koristi odtehtajo možna tveganja) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Na voljo je malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), študije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (end-stage renal disease – ESRD) na dializi pa niso bile izvedene. Pri dajanju zdravila Nilemdo tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nilemdo pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se jemljejo peroralno s hrano ali brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba s simvastatinom > 40 mg na dan (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencialno tveganje za miopatijo pri sočasni uporabi statinov

Bempezojska kislina poveča plazemske koncentracije statinov (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nilemdo kot dodatno zdravljenje ob statinu, je treba spremljati neželene učinke, ki so povezani z uporabo velikih odmerkov statinov. Statini občasno povzročajo miopatijo. V redkih primerih miopatija poteka kot rhabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje in je lahko smrtna. Vse bolnike, ki jemljejo zdravilo Nilemdo sočasno s statinom, je treba seznaniti s potencialnim povečanim tveganjem za miopatijo in jim povedati, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišično oslabeledost. Če se taki simptomi pojavijo pri zdravljenju bolnika z zdravilom Nilemdo in statinom, je treba ob natančnem

spremljanju ravni lipidov in neželenih učinkov razmisliti o zmanjšanju največjega dovoljenega odmerka istega statina ali o alternativnem statinu oziroma o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nilemdo in uvedbi alternativnega zdravljenja za znižanje ravni lipidov. Če je miopatija potrjena z ravno kreatin fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN), je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Nilemdo in katerim koli statinom, ki ga je bolnik jemal sočasno.

Redko so poročali o miozitisu z ravno CPK več kot 10-krat nad ZMN pri sočasnem zdravljenju z bempedojsko kislino in simvastatinom v odmerku 40 mg. Pri zdravljenju z zdravilom Nilemdo se odmerki simvastatina, ki presegajo 40 mg, ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Povečana koncentracija sečne kisline v serumu

Bempedojska kislina lahko zviša raven sečne kisline v serumu zaradi zaviranja ledvičnega tubularnega OAT2 in lahko pri bolnikih z anamnezo protina ali nagnjenostjo k protinu povzroči ali poslabša hiperurikemijo in pospeši protin (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi hiperurikemija s simptomi protina, je treba zdravljenje z zdravilom Nilemdo prekiniti.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino so poročali o porastu jetrnih encimov alanin-aminotransferaza (ALT) in aspartat-aminotransferaza (AST) na več kot 3-kratno ZMN. Ta zvišanja so bila asimptomatična in niso bila povezana z zvišanjem $\geq 2 \times$ ZMN bilirubina ali s holestazo ter so se pri nadaljevanju zdravljenja ali po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti. Ob začetku zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Nilemdo je treba prekiniti, če zvišanje ravni transaminaz na ≥ 3 -kratno ZMN vztraja (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno kot eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) je z bempedojsko kislino malo izkušenj, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi pa študij z bempedojsko kislino niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Pri dajanju zdravila Nilemdo tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov.

Okvara jeter

Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem. Bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, je treba svetovati, naj pred prenehanjem uporabe kontracepcije prenehajo jemati zdravilo Nilemdo.

Pomožne snovi

Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 180 mg filmsko obloženo tableto (dnevni odmerek), kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na bempedojsko kislino

S prenašalci posredovano medsebojno delovanje zdravil

Študije interakcij zdravil *in vitro* kažejo, da bempedojska kislina ter tudi njen aktivni presnovek in glukuronidna oblika niso substrati splošno znanih prenašalcev zdravil, razen glukuronida bempedojske kisline, ki je substrat OAT3.

Probenecid

Probenecid, zaviralec konjugacije glukuronida, so proučevali za oceno možnega učinka teh zaviralcev na farmakokinetiko bempedojske kisline. Uporaba bempedojske kisline v odmerku 180 mg s probenecidom v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 1,7-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) bempedojske kisline in 1,9-kratno povečanje AUC aktivnega presnovka bempedojske kisline (ESP15228). Ta zvišanja niso klinično pomembna in ne vplivajo na priporočila za odmerjanje.

Učinki bempedojske kisline na druga zdravila

Statini

V kliničnih preskušanjih so ocenili farmakokinetične interakcije med odmerkom 180 mg bempedojske kisline in 40 mg simvastatina, 80 mg atorvastatina, 80 mg pravastatina in 40 mg rosuvastatina. Uporaba enkratnega odmerka 40 mg simvastatina s 180 mg bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini. Opazili so 1,4-kratno do 1,5-kratno povečanje vrednosti AUC atorvastatina, pravastatina in rosuvastatina (danih v enkratnih odmerkih) in/ali njihovih glavnih presnovkov pri sočasni uporabi 180 mg bempedojske kisline. Večja povečanja so opazili pri sočasnem dajanju teh statinov z nadterapevtskim odmerkom 240 mg bempedojske kisline (glejte poglavje 4.4).

S prenašalci posredovano medsebojno delovanje zdravil

Bempedojska kislina in njen glukuronid šibko zavirata OATP1B1 in OATP1B3 pri klinično pomembnih koncentracijah. Sočasna uporaba bempedojske kisline z zdravili, ki so substrati OATP1B1 ali OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir in statini, kot so atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin in simvastatin [glejte poglavje 4.4]), lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil.

Bempedojska kislina zavira OAT2 *in vitro*, kar je lahko mehanizem, ki povzroči manjša zvišanja ravnih serumskega kreatinina in sečne kisline (glejte poglavje 4.8). Zaviranje OAT2 z bempedojsko kislino potencialno lahko poveča tudi plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati OAT2. Bempedojska kislina lahko šibko zavira tudi OAT3 pri klinično pomembnih koncentracijah.

Ezetimib

Vrednosti AUC in C_{max} celokupnega ezetimiba (ezetimib in njegova glukuronidna oblika) in ezetimib-glukuronida sta se pri uporabi enkratnega odmerka ezetimiba z bempedojsko kislino v stanju dinamičnega ravnovesja zvišali za približno 1,6-krat oziroma 1,8-krat. To zvišanje je verjetno posledica zaviranja OATP1B1 z bempedojsko kislino, kar povzroči zmanjšan privzem v jetra in posledično zmanjšano izločanje ezetimib-glukuronida. Zvišanje vrednosti AUC in C_{max} za ezetimib je bilo manjše od 20 %. Ta zvišanja niso klinično pomembna in ne vplivajo na priporočila za odmerjanje.

Druge proučevane interakcije

Bempedojska kislina ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko metformina ali na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Nilemdo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi bempedojske kisline pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije z bempedojsko kislino na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Ker bempedojska kislina zmanjšuje sintezo holesterola in morda tudi sintezo drugih derivatov holesterola, potrebnih za normalen razvoj ploda, lahko zdravilo Nilemdo škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Jemanje zdravila Nilemdo je treba prekiniti pred zanositvijo ali takoj po ugotovitvi nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se bempedojska kislina/presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov ženske, ki jemljejo zdravilo Nilemdo, ne smejo dojiti. Zdravilo Nilemdo je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatki o učinku zdravila Nilemdo na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Na podlagi študij na živalih se ne pričakuje, da bi zdravilo Nilemdo škodljivo vplivalo na razmnoževanje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nilemdo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil bempedojske kisline so proučevali v štirih s placebom kontroliranih študijah primarne hiperlipidemije faze 3 (N = 3621), ki so vključevale bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli največji tolerirani odmerek statinov (2 študiji; n = 3008), in bolnike, ki niso prejeli statinov ali so prejeli majhen odmerek statinov (2 študiji; n = 613). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bempedojski kislini med ključnimi preskušanci, so bili hiperurikemija (3,8 %), bolečine v okončinah (3,1 %), anemija (2,5 %) in protin (1,4 %). Več bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, kot bolnikov, ki so prejeli placebo, je prekinilo zdravljenje zaradi mišičnih krčev (0,7 % v primerjavi z 0,3 %), diareje (0,5 % v primerjavi z < 0,1 %), bolečin v okončinah (0,4 % v primerjavi z 0) in navzee (0,3 % v primerjavi z 0,2 %), vendar pa razlike med bempedojsko kislino in placebom niso bile statistično značilne. Varnostni profil v študiji kardiovaskularnih izidov (študija CLEAR Outcomes; N = 13 965) je bil skladen s splošnim varnostnim profilom, opisanim v študijah primarne hiperlipidemije faze 3.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z bempedojsko kislino, na podlagi stopnje incidence iz študij primarne hiperlipidemije faze 3 in stopnje incidence, prilagojene glede na izpostavljenost, iz študije CLEAR Outcomes, so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 1.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorije pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
	znižana raven hemoglobina	občasni
Presnovne in prehranske motnje	protin	pogosti
	hiperurikemija ^a	pogosti
	zmanjšana telesna masa ^b	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven aspartat-aminotransferaze	pogosti
	zvišana raven alanin-aminotransferaze	občasni
	zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v okončinah	pogosti
Bolezni sečil	zmanjšana hitrost glomerularne filtracije	pogosti
	zvišana raven kreatinina v krvi	občasni
	zvišana raven sečnine v krvi	občasni

a. Hiperurikemija vključuje hiperurikemijo in zvišano raven sečne kisline v krvi.

b. (študija CLEAR Outcomes) Zmanjšano telesno maso so opazili le pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) $\geq 30\text{ kg/m}^2$ v izhodišču, pri čemer je povprečno zmanjšanje telesne mase znašalo $-2,28\text{ kg}$ v 36. mesecu. Povprečno zmanjšanje telesne mase je bilo $\leq 0,5\text{ kg}$ pri bolnikih z začetnim ITM od 25 do $< 30\text{ kg/m}^2$. Bempedojska kislina ni bila povezana s povprečno spremembo telesne mase pri bolnikih z začetnim ITM $< 25\text{ kg/m}^2$.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

Pri bempedojski kislini so poročali o zvišanju ravni serumskih transaminaz (AST in/ali ALT). V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 je bila incidenca zvišanja ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) vrednosti jetrnih transaminaz $0,7\%$ pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino, in $0,3\%$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V študiji CLEAR Outcomes je bila incidenca zvišanja jetrnih transaminaz $\geq 3 \times \text{ZMN}$ pogostejša pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino ($1,6\%$), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($1,0\%$). Te zvišane vrednosti transaminaz niso bile povezane z drugimi dokazi za nepravilno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).

Povečana koncentracija sečne kisline v serumu

Povečane koncentracije sečne kisline v serumu, ki bile ugotovljene v kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino, so morda povezane z zaviranjem ledvičnega tubularnega OAT2 (glejte poglavje 4.5). V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 z bempedojsko kislino so v 12. tednu opazili povprečno zvišanje ravni sečne kisline za $47,6\text{ mikromola/l}$ ($0,8\text{ mg/dl}$) v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Zvišana raven sečne kisline v serumu se je običajno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnila na izhodiščno raven. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 so o protinu poročali pri $1,4\%$ bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in $0,4\%$ bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). V študiji CLEAR Outcomes so v 3. mesecu opazili povprečno zvišanje ravni sečne kisline za $47,6\text{ mikromola/l}$ ($0,8\text{ mg/dl}$) v primerjavi z izhodiščnim stanjem pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino, prav tako so pogosteje poročali o protinu pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino ($3,1\%$), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($2,1\%$). V obeh skupinah zdravljenja je bilo pri bolnikih, ki so poročali o protinu, verjetneje, da imajo anamnezo protina in/ali izhodiščne vrednosti sečne kisline nad zgornjo mejo normalnih vrednosti.

Učinki na kreatinin v serumu in sečninski dušik v krvi

Za bempedojsko kislino je bilo dokazano, da zvišuje ravni kreatinina v serumu in sečninskega dušika v krvi (SDK). V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 so v 12. tednu pri bempedojski kislini opazili povprečno zvišanje ravni kreatinina v serumu za 4,4 mikromola/l (0,05 mg/dl) in povprečno zvišanje SDK za 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Zvišane ravni kreatinina v serumu in SDK so se običajno pojavile v prvih 4 tednih zdravljenja, ostale stabilne in se po prenehanju zdravljenja vrnila na izhodiščno raven. Podobna povprečna zvišanja kreatinina v serumu (5,8 mikromola/l [0,066 mg/dl]) in SDK (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) so pri bempedojski kislini opazili v študiji CLEAR Outcomes.

Opazena zvišanja ravni kreatinina v serumu so lahko povezana z zaviranjem od OAT2 odvisnega ledvičnega tubularnega izločanja kreatinina, ki ga povzroči bempedojska kislina (glejte poglavje 4.5) in ki predstavlja interakcijo zdravilu endogenega substrata, za katero se zdi, da ne kaže na poslabšanje delovanja ledvic. Ta učinek je treba upoštevati pri razlagi sprememb ocenjenega očistka kreatinina pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Nilemdo, zlasti pri tistih z zdravstvenim stanjem, ki zahteva spremljanje ocenjenega očistka kreatinina, oziroma tistih, ki jemljejo zdravila, ki zahtevajo tako spremljanje.

Znižane vrednosti hemoglobina

V kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino so opazili znižanje vrednosti hemoglobina. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 so opazili znižane vrednosti hemoglobina glede na izhodiščne vrednosti za ≥ 20 g/l in nižje koncentracije od spodnje meje normale (SMN) pri 4,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Znižanje vrednosti hemoglobina za več kot 50 g/l in na manj kot SMN so opazili pri podobnem odstotku bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in skupini, ki je prejela placebo (0,2 % v primerjavi z 0,2 %). Znižanje vrednosti hemoglobina se je običajno pojavilo v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnilo na izhodiščno raven. Pri bolnikih, ki so imeli na začetku normalne vrednosti hemoglobina, so bile vrednosti hemoglobina med zdravljenjem pod SMN pri 1,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 0,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 so poročali o anemiji pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 1,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji CLEAR Outcomes so opazili podobna znižanja ravni hemoglobina, in tudi o anemiji so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino (4,7 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (3,9 %).

Starejša populacija

Med 3621 bolniki, zdravljenimi z bempedojsko kislino v študijah primarne hiperlipidemije faze 3 je bilo 2098 (58 %) starejših od 65 let. V študiji CLEAR Outcomes je bilo 4141 bolnikov (59 %), ki so prejeli bempedojsko kislino, starih ≥ 65 let, 1066 bolnikov (15 %), ki so prejeli bempedojsko kislino, pa je bilo starih ≥ 75 let. Na splošno med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili razlik v varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so dajali odmerke do 240 mg/dan (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka), vendar ni dokazov o toksičnosti, ki bi zahtevala omejitev odmerka.

V študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov pri izpostavljenostih, ki so bile do 14-krat večje kot pri bolnikih, zdravljenih z bempedojsko kislino v odmerku 180 mg enkrat na dan.

Za preveliko odmerjanje zdravila Nilemdo ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX15

Mehanizem delovanja

Bempedojska kislina je zaviralec adenzin-trifosfat-citrat-liaze (ACL), ki znižuje holesterol iz lipoproteinov nizke gostote (LDL-C) z zaviranjem sinteze holesterola v jetrih. ACL je encim, ki je pred reduktazo 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A (HMG-CoA) na biosintetski poti holesterola. Bempedojska kislina zahteva aktivacijo koencima A (CoA) s sintetazo 1 zelo dolgoverižnega acil-CoA (ACSVL1) v ETC-1002-CoA. ACSVL1 je izražen predvsem v jetrih in ne v skeletnih mišicah. Zaviranje ACL s pomočjo ETC-1002-CoA zmanjša sintezo holesterola v jetrih in zniža raven LDL-C v krvi s povečanjem aktivnosti receptorjev za lipoproteine z nizko gostoto. Poleg tega zaviranje ACL z ETC-1002-CoA sočasno zavre jetrno biosintezo maščobnih kislin.

Farmakodinamični učinki

Uporaba bempedojske kisline samostojno in skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov zniža LDL-C, holesterol, ki ne izvira iz lipoproteinov visoke gostote (ne-HDL-C), apolipoprotein B (apo B), skupni holesterol (TC) in C-reaktivni protein (CRP) pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo.

Ker je pri bolnikih s sladkorno boleznijo večje tveganje za aterosklerotično srčno-žilno bolezen, so v klinična preskušanja bempedojske kisline vključevali bolnike s sladkorno boleznijo. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo so opazili nižje ravni HbA1c v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (v povprečju 0,2 %). Pri bolnikih, ki niso imeli sladkorne bolezni, niso opazili razlike v HbA1c med tistimi, ki so prejeli bempedojsko kislino, in tistimi, ki so prejeli placebo, in tudi razlik v stopnjah hipoglikemije ni bilo.

Elektrofiziologija srca

Pri odmerku 240 mg (1,3-kratnik priporočenega odmerka) bempedojska kislina ne podaljša intervala QT v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji

Učinkovitost zdravila Nilemdo so proučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah primarne hiperlipidemije faze 3, ki so vključevale 3623 odraslih bolnikov s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, pri čemer je bilo 2425 bolnikov randomiziranih na prejetje bempedojske kisline. Vsi bolniki so prejeli po 180 mg bempedojske kisline ali placebo peroralno enkrat na dan. V dveh preskušanjih so bolniki prejeli osnovno zdravljenje za spreminjanje ravni serumskih lipidov z največjim toleriranim odmerkom statina ter drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov ali brez njih. Dve preskušnji sta bili opravljeni pri bolnikih z dokumentirano intoleranco na statine. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh preskušanjih faze 3 je bilo povprečno odstotno znižanje LDL-C v 12. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

Kombinirano zdravljenje s statini

Študija CLEAR Wisdom (študija 1002-047) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 52-tedenska študija primarne hiperlipidemije faze 3 pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo. Učinkovitost zdravila Nilemdo je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 779 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 522) bodisi placebo (n = 257) kot dodatek k zdravljenju z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov. Zdravljenje z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov je bilo opredeljeno kot največji tolerirani odmerek statinov (vključno z jemanjem statinov drugače kot z dnevnim odmerjanjem ter v ničnih ali zelo majhnih odmerkih) samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov. Bolniki, ki so prejeli 40 mg ali več simvastatina na dan, so bili izključeni iz preskušanja.

Skupna povprečna starost ob izhodišču je bila 64 let (razpon: 28 do 91 let), 51 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 36 % je bilo žensk, 94 % je bilo belcev, 5 % je bilo črncev in 1 % je bilo Azijcev. Srednja izhodiščna vrednost LDL-C je bila 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). V času randomizacije je 91 % bolnikov prejelo zdravljenje s statini, 53 % bolnikov pa zelo intenzivno zdravljenje s statini. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ($p < 0,001$). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC.

Študija CLEAR Harmony (študija 1002-040) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 52-tedenska študija primarne hiperlipidemije faze 3, s katero sta se ocenjevali varnost in učinkovitost bempedojske kisline pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo. Učinkovitost zdravila Nilemdo je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 2230 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 1488) bodisi placebo (n = 742) kot dodatek k zdravljenju z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov. Zdravljenje z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov je bilo opredeljeno kot največji tolerirani odmerek statinov (vključno z jemanjem statinov drugače kot z dnevnim odmerjanjem in z jemanjem v zelo majhnih odmerkih) samostojno ali sočasno z drugimi zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov. Bolniki, ki so prejeli 40 mg ali več simvastatina na dan, in bolniki, ki so prejeli zaviralce PCSK9, so bili izključeni iz preskušanja.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 66 let (razpon: od 24 do 88 let), 61 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 27 % je bilo žensk, 96 % je bilo belcev, 3 % je bilo črncev in 1 % je bilo Azijcev. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). V času randomizacije so vsi bolniki prejeli zdravljenje s statini, 50 % bolnikov pa zelo intenzivno zdravljenje s statini. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ($p < 0,001$). V 12. tednu je vrednosti LDL-C $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) dosegel značilno večji delež bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, kot v skupini, ki je prejela placebo (32 % v primerjavi z 9 %, $p < 0,001$); bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Učinki zdravljenja z zdravilom Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo – povprečni odstotek spremembe od izhodišča do 12. tedna

	CLEAR Wisdom (študija 1002-047) (N = 779)		CLEAR Harmony (študija 1002-040) (N = 2230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Placebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1488	742
Povprečje LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
ne-HDL-C ^a , n	498	253	1488	742
Povprečje LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1485	736
Povprečje LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1488	742
Povprečje LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

Osnovni statin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin in lovastatin.

Osnovni statin (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

a. Odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti je bil analiziran z analizo kovariance (ANCOVA), pri čemer so bili faktorji stratumi zdravljenja in randomizacije, kovarianta pa je bil izhodiščni parameter lipidov.

Bolniki, ki ne prenašajo statinov

Študija CLEAR Tranquility (študija 1002-048) je bila 12-tedenska multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija primarne hiperlipidemije faze 3, s katero so ocenili učinkovitost zdravila Nilemdo pri zniževanju LDL-C v primerjavi s placebom, ko je bilo dodano ezetimibu pri bolnikih z zvišanim LDL-C, ki so imeli anamnezo intolerance na statine in niso mogli prenašati več kot najmanjšega odobrenega začetnega odmerka statina. V preskušanje je bilo vključenih 269 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so 12 tednov prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 181) bodisi placebo (n = 88) kot dodatek k 10 mg ezetimiba na dan.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 64 let (razpon: od 30 do 86 let), 55 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 61 % je bilo žensk, 89 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev, 2 % je bilo Azijcev in 1 % je bilo drugih. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). V času randomizacije se je 33 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo, zdravilo s statini v odmerkih, ki so bili enaki najmanjšim odobrenim odmerkom ali manjši od njih. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom (p < 0,001). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 3).

Študija CLEAR Serenity (študija 1002-046) je bila 24-tedenska multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija primarne hiperlipidemije faze 3, s katero so ocenjevali učinkovitost zdravila Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih z zvišanim LDL-C, ki niso prenašali statinov oziroma niso mogli prenašati dveh ali več vrst statinov, pri čemer je bil eden uporabljen v najmanjšem odmerku. Bolniki, ki so lahko prenašali odmerek statina, manjši od odobrenega začetnega odmerka, so lahko med študijo ohranili ta odmerek. Učinkovitost bempedojske kisline je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 345 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so 24 tednov prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 234) bodisi placebo (n = 111). V času randomizacije je 8 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prejelo zdravljenje z odmerki statinov, ki so bili manjši od najmanjših odobrenih odmerkov, 36 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pa je prejelo druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, ki niso vsebovala statinov.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 65 let (razpon: 26 do 88 let), 58 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 56 % je bilo žensk, 89 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev, 2 % je bilo Azijcev in 1 % je bilo drugih. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ($p < 0,001$). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 3).

Zdravljenje brez zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov

V študiji CLEAR Serenity (študija 1002-046) 133 bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 67 bolnikov, ki so prejeli placebo, ni prejelo osnovnega zdravljenja z zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov. V tej podskupini je bempedojska kislina značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom. Razlika v povprečnem odstotku spremembe LDL-C med bempedojsko kislino in placebom od izhodišča do 12. tedna je bila -22,1 % (IZ: -26,8 %, -17,4 %; $p < 0,001$).

Preglednica 3. Učinki zdravljenja z zdravilom Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov – povprečni odstotek spremembe od izhodišča do 12. tedna

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

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

Osnovni statin (1002-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin.

Osnovni statin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin.

a. Odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti je bil analiziran z analizo kovariance (ANCOVA), pri čemer so bili faktorji stratumi zdravljenja in randomizacije, kovariantna pa je bil izhodiščni parameter lipidov.

Pri vseh štirih preskušanjih so največje učinke znižanja LDL-C opazili že v 4. tednu, učinkovitost pa se je ohranila skozi celotno obdobje preskušanj. Ti rezultati so bili skladni pri vseh podskupinah, ki so jih proučevali v vsakem preskušanju, vključno s starostjo, spolom, raso, etničnim poreklom, regijo, anamnezo sladkorne bolezni, izhodiščnim LDL-C, indeksom telesne mase (ITM), statusom HeFH in osnovnimi zdravljenji.

Klinična učinkovitost in varnost pri preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov

Študija CLEAR Outcomes (študija 1002-043) je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje, ki je temeljilo na dogodkih in je vključevalo 13 970 odraslih bolnikov s potrjeno aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo (CVD – cardiovascular disease) (70 %) ali z visokim tveganjem za aterosklerotično CVD (30 %). Bolniki s potrjeno CVD so imeli dokumentirano anamnezo koronarne arterijske bolezni, simptomatične periferne arterijske bolezni in/ali cerebrovaskularne aterosklerotične bolezni. Bolnike brez potrjene CVD so obravnavali kot bolnike z visokim tveganjem za CVD, če so izpolnjevali vsaj enega od naslednjih meril: (1) sladkorna bolezen (tip 1 ali tip 2) pri ženskah, starejših od 65 let, ali moških, starejših od 60 let, ali (2) ocena tveganja po Reynoldsu > 30 % ali ocena tveganja po SCORE > 7,5 % v 10 letih ali (3) ocena kalcifikacije koronarnih arterij > 400 Agatstonovih enot kadar koli v preteklosti. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, da so prejeli bodisi 180 mg zdravila Nilemdo na dan (n = 6992)

bodisi placebo (n = 6978), in sicer samostojno ali kot dodatek k drugim zdravljenjem za zniževanje lipidov, ki so lahko vključevala zelo majhne odmerke statinov. Na splošno so več kot 95 % bolnikov spremljali do konca preskušanja ali smrti, manj kot 1 % pa jih je bilo izgubljenih za nadaljnje spremljanje. Mediano trajanje spremljanja je bilo 3,4 leta.

Povprečna starost ob izhodišču je bila 65,5 leta; 48 % bolnikov je bilo žensk, 91 % bolnikov je bilo belcev. Izbrane dodatne značilnosti ob izhodišču so vključevale hipertenzijo (85 %), sladkorno bolezen (46 %), prediabetes (42 %), trenutno uporabo tobaka (22 %), eGFR < 60 ml/min na 1,73 m² (21 %) in povprečni indeks telesne mase 29,9 kg/m². Povprečna vrednost LDL-C ob izhodišču je bila 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Ob izhodišču je 41 % bolnikov jemalo vsaj eno zdravilo za spreminjanje ravnih lipidov, vključno z ezetimibom (12 %) in zelo majhnim odmerkom statinov (23 %).

Zdravilo Nilemdo je v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek velikih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (MACE-4; MACE – major adverse cardiovascular event), ki vključujejo smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možgansko kap brez smrtnega izida ali koronarno revaskularizacijo, in sicer za 13 % (razmerje ogroženosti: 0,87; 95-% IZ: 0,79, 0,96; p = 0,0037); tveganje za ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek MACE-3 (smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida) pa se je v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo za 15 % (razmerje ogroženosti: 0,85; 95-% IZ: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Rezultat primarnega sestavljenega opazovanega dogodka je bil na splošno skladen med vnaprej določenimi podskupinami (vključno s starostjo ob izhodišču, raso, etničnim poreklom, spolom, kategorijo LDL-C, uporabo statinov, uporabo ezetimiba in sladkorno boleznijo). Vpliv zdravila Nilemdo na posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka je vključeval 27-odstotno zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt brez smrtnega izida in 19-odstotno zmanjšanje tveganja za koronarno revaskularizacijo v primerjavi s placebom. Statistično značilnih razlik v zmanjšanju možganskih kapi brez smrtnega izida in tveganja za smrt iz kardiovaskularnih vzrokov ni bilo v primerjavi s placebom. Rezultati za primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti so prikazani v preglednici 4. Ocene Kaplan-Meierjeve krivulje kumulativne incidence primarnega opazovanega dogodka MACE-4 in sekundarnega opazovanega dogodka MACE-3 so prikazane na slikah 1 in 2 spodaj. Kumulativna incidenca primarnega opazovanega dogodka MACE-4 se loči od 6. meseca dalje.

Nadalje je bila razlika med zdravilom Nilemdo in placebom v povprečni odstotni spremembi LDL-C od izhodišča do 6. meseca -20 % (95-% IZ: -21 %, -19 %).

Preglednica 4: Učinek zdravila Nilemdo na velike kardiovaskularne dogodke

	Zdravilo Nilemdo N = 6992	Placebo N = 6978	Zdravilo Nilemdo v primerjavi s placebom
	n (%)	n (%)	Razmerje ogroženosti ^a (95-% IZ) p-vrednost ^b
Opazovani dogodek			
Primarni sestavljeni opazovani dogodek			
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida, koronarna revaskularizacija (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Komponente primarnega opazovanega dogodka			
Miokardni infarkt brez smrtnega izida	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronarna revaskularizacija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Možganska kap brez smrtnega izida	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Ključni sekundarni opazovani dogodki			
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Miokardni infarkt s smrtnim izidom in brez smrtnega izida	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Koronarna revaskularizacija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Možganska kap s smrtnim izidom in brez smrtnega izida	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

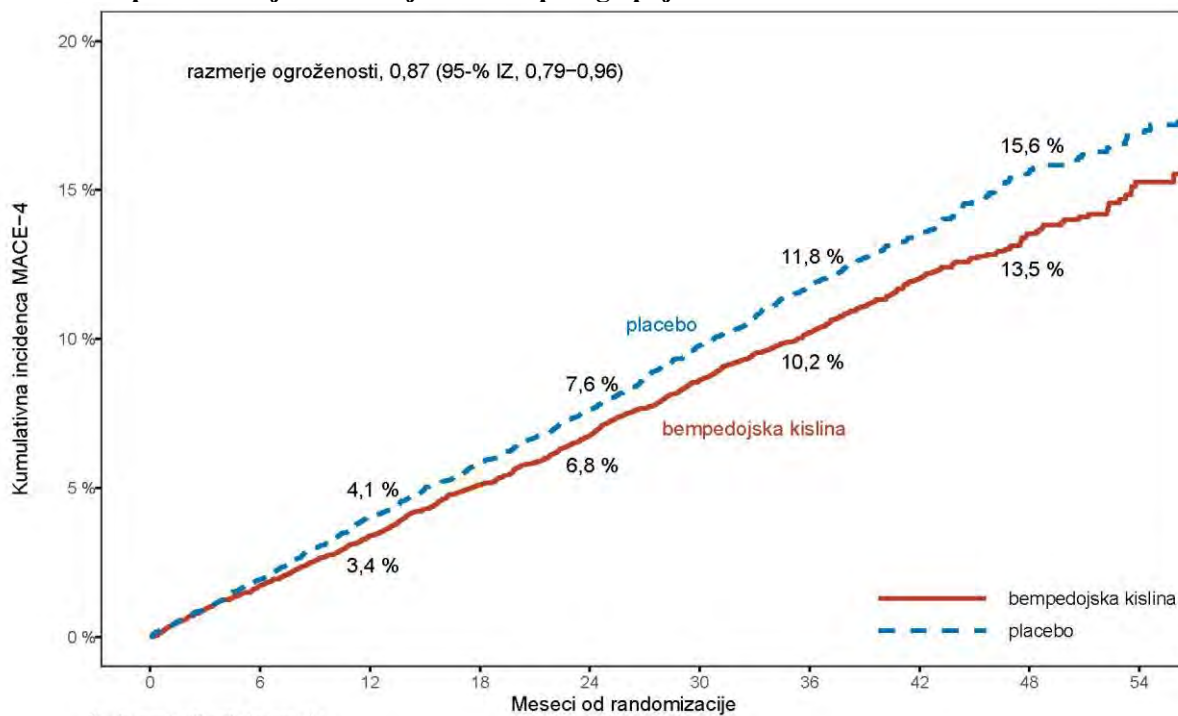
IZ = interval zaupanja; MACE = velik neželeni kardiovaskularni dogodek; NS = statistično neznačilno

a. Razmerje ogroženosti in ustrezni 95-% IZ temeljita na Coxovem modelu sorazmernih tveganj z zdravljenjem kot pojasnjevalno spremenljivko.

b. Vrednost p je temeljila na testu log rank.

Opomba: ta preglednica prikazuje tudi čas do prvega pojava vsake od komponent MACE; bolniki so lahko vključeni v več kot 1 kategorijo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja časa do prvega pojava MACE-4



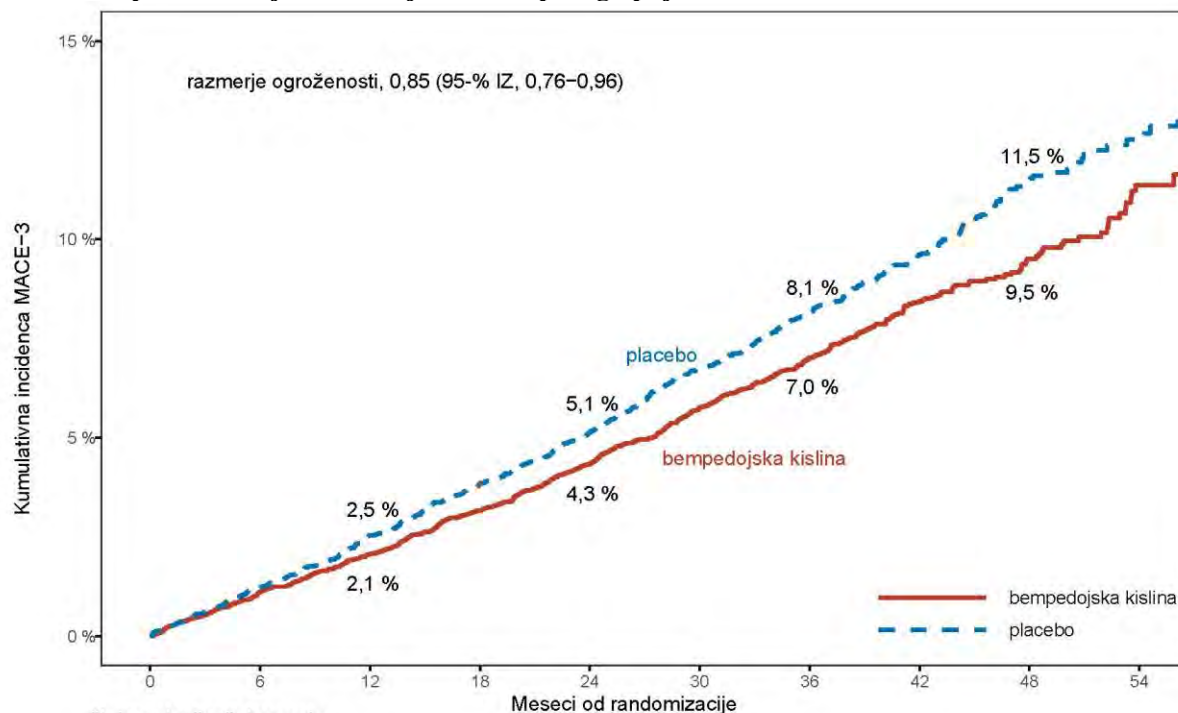
št. izpostavljenih tveganju

bempedojska kislina	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = velik neželeni kardiovaskularni dogodek

Opomba: MACE-4 je opredeljen kot sestavljeni opazovani dogodek smrti zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali koronarne revaskularizacije.

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja časa do prvega pojava MACE-3



št. izpostavljenih tveganju

bempedojska kislina	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = velik neželeni kardiovaskularni dogodek

Opomba: MACE-3 je opredeljen kot sestavljeni opazovani dogodek smrti zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z bempedojsko kislino za pediatrično populacijo v starosti od 4 leta do manj kot 18 let za zdravljenje zvišanega holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetični podatki kažejo, da se bempedojska kislina, kadar se daje v obliki 180 mg tablet zdravila Nilemdo, absorbira z medianim časom do največje koncentracije 3,5 ure. Farmakokinetični parametri bempedojske kisline so predstavljeni kot povprečna vrednost [standardni odklon (SD)], če ni drugače navedeno. Bempedojska kislina se lahko smatra za predzdravilo, ki se z ACSVL1 znotrajcelično aktivira v ETC-1002-CoA. Vrednosti C_{max} in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih odmerkih pri bolnikih s hiperholesterolemijo sta bili 24,8 (6,9) mikrograma/ml oziroma 348 (120) mikrogramov·h/ml. Farmakokinetika bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je bila običajno linearna v razponu odmerkov od 120 mg do 220 mg. Po ponavljajočih se priporočenih odmerkih ni bilo časovno odvisnih sprememb farmakokinetike bempedojske kisline, dinamično ravnovesje bempedojske kisline pa je bilo doseženo po 7 dneh. Povprečna stopnja akumulacije bempedojske kisline je bila približno 2,3-kratna.

Sočasno jemanje 180 mg tablet zdravila Nilemdo s hrano ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost bempedojske kisline. Hrana upočasni hitrost absorpcije bempedojske kisline; konstanta hitrosti absorpcije s hrano je 0,32/h.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve bempedojske kisline (V/F) je bil 18 l. Vežava bempedojske kisline na plazemske beljakovine je bila 99,3-%, vežava njenega glukuronida 98,8-%, vežava njenega aktivnega presnovka ESP15228 pa 99,2-%. Bempedojska kislina se ne porazdeljuje v rdeče krvne celice.

Biotransformacija

Študije presnovnih interakcij *in vitro* kažejo, da se bempedojska kislina ter njen aktivni presnovek in glukuronidne oblike ne presnavljajo in ne zavirajo ali spodbujajo encimov citokromov P450.

Primarna pot izločanja bempedojske kisline je prek presnove do acil glukuronida. Bempedojska kislina se tudi reverzibilno pretvori v aktivni presnovek (ESP15228) na podlagi aktivnosti aldo-keto reduktaze, ugotovljene *in vitro* v človeških jetrih. Povprečno razmerje med AUC presnovka in matičnega zdravila v plazmi za ESP15228 po ponavljajočih se odmerkih je bilo 18 % in je ostalo konstantno skozi čas. Obe spojini se *in vitro* z UGT2B7 pretvorita v neaktivne glukuronidne konjugate. Bempedojska kislina, ESP15228 in njune konjugirane oblike so bile odkrite v plazmi, pri čemer je bempedojska kislina predstavljala večino (46 %) vrednosti $AUC_{0-48 h}$, sledil ji je glukuronid bempedojske kisline (30 %). ESP15228 je predstavljal 10 %, njegov glukuronid pa 11 % vrednosti plazemske $AUC_{0-48 h}$.

C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC ekvipotentnega aktivnega presnovka (ESP15228) bempedojske kisline sta bila pri bolnikih s hiperholesterolemijo 3,0 (1,4) mikrograma/ml oziroma 54,1 (26,4) mikrogramov·h/ml. ESP15228 je verjetno malo prispeval k skupni klinični aktivnosti bempedojske kisline na podlagi sistemske izpostavljenosti in farmakokinetičnih lastnosti.

Izločanje

Očistek bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F), določen s populacijsko FK analizo bolnikov s hiperholesterolemijo, je bil po odmerjanju enkrat na dan 12,1 ml/min; ledvični očistek nespremenjene bempedojske kisline pa je predstavljal manj kot 2 % celotnega očistka. Povprečni razpolovni čas (SD) bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri ljudeh 19 (10) ur.

Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg bempedojske kisline (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka) se je 62,1 % celotnega odmerka (bempedojska kislina in njeni presnovki) izločilo v urinu, predvsem kot acil-glukuronidni konjugat bempedojske kisline, 25,4 % pa v blatu. Manj kot 5 % odmerka se je skupaj v blatu in urinu izločilo kot nespremenjena bempedojska kislina.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Farmakokinetika bempedojske kisline je bila ocenjena s populacijsko FK analizo, opravljeno na združenih podatkih iz vseh kliničnih preskušanj (n = 2261) za oceno vpliva delovanja ledvic na AUC bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja, in v farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Povprečne izpostavljenosti bempedojski kislini so bile pri bolnikih z blago okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic višje za 1,4-krat (90-% PI: 1,3, 1,4), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic pa za 1,9-krat (90-% PI: 1,7, 2,0) (glejte poglavje 4.4).

Na voljo so omejeni podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic; v študiji z enkratnim odmerkom se je vrednost AUC bempedojske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) povečala za 2,4-krat (n = 5) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Klinične študije bempedojske kisline niso vključevale bolnikov z ESRD na dializi (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Farmakokinetiko bempedojske kisline in njenega presnovka (ESP15228) so proučevali pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali z blago oziroma zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) po enkratnem odmerku (n = 8/skupino). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter sta se povprečna vrednost C_{max} in AUC bempedojske kisline pri bolnikih z blago okvaro jeter zmanjšali za 11 % oziroma 22 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa za 14 % oziroma 16 %. Pričakuje se, da to ne bo zmanjšalo učinkovitosti. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati.

Bempedojske kisline niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

Druge posebne populacije

Na farmakokinetiko bempedojske kisline niso vplivali starost, spol ali rasa. Telesna masa je bila statistično značilna kovarianta. Najnižji kvartil telesne mase (< 73 kg) je bil povezan s približno 30 % večjo izpostavljenostjo. Povečanje izpostavljenosti ni bilo klinično pomembno in ni priporočil za prilagajanje glede na telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardni nabor študij genotoksičnosti ni ugotovil mutagenega ali klastogenega potenciala bempedojske kisline. V študijah karcinogenosti v celotni življenjski dobi pri glodavcih je bempedojska kislina povečala pojavnost hepatoceličnih in ščitničnih folikularnih tumorjev pri podganjih samcih in hepatoceličnih tumorjev pri mišjih samcih. Ker gre za pogoste tumorje, ugotovljene v bioloških testih v celotni življenjski dobi pri glodavcih, in je mehanizem tumorogeneze posledica aktivacije PPAR alfa, ki je specifičen za glodavce, se ti tumorji ne štejejo kot tveganje za človeka.

Povečana masa jeter in hepatocelična hipertrofija pri ≥ 30 mg/kg/dan oz. 4-krat večji izpostavljenosti kot pri ljudeh pri 180 mg sta bili ugotovljeni samo pri podganah in sta bili delno odpravljene po enomesečnem okrevanju. Pri toleriranih odmerkih so pri obeh živalskih vrstah opazili reverzibilne, neškodljive spremembe laboratorijskih parametrov, ki so značilni za te učinke na jetrih, znižanje vrednosti parametrov rdečih krvnih celic in koagulacije ter zvišanje ravni sečninskega dušika in kreatinina. V kroničnih študijah je NOAEL za neželeni odziv znašal pri podganah 10 mg/kg/dan, pri opicah pa 60 mg/kg/dan in je bil pri podganah povezan z manjšo izpostavljenostjo kot pri ljudeh, pri opicah pa s 15-kratnikom izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg.

Pri brejih samicah kuncev bempedojska kislina v odmerkih do 80 mg/kg/dan oz. 12-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg ni bila teratogena ali toksična za zarodke ali plodove. Pri brejih podganah, ki so med organogenezo prejemale bempedojsko kislino v odmerkih po 10, 30 in 60 mg/kg/dan, sta se pri ≥ 30 mg/kg/dan oz. 4-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg zmanjšala število viabilnih plodov in telesna masa plodov. Pri vseh odmerkih so opazili povečano pojavnost skeletnih okvar plodu (upognjene lopatice in rebra) pri izpostavljenosti, manjši od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri brejih podganah, ki so v celotnem obdobju brejosti in laktacije prejemale bempedojsko kislino v odmerkih 5, 10, 20 in 30 mg/kg/dan, so pri ≥ 20 mg/kg/dan opazili neželene učinke pri materah, pri ≥ 10 mg/kg/dan pa zmanjšanje števila živih mladičev in preživetja mladičev, učinke na rast mladičev, učenje in spomin, pri čemer je izpostavljenost mater pri 10 mg/kg/dan manjša od izpostavljenosti ljudi pri 180 mg.

Podatki o učinku zdravila Nilemdo na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Dajanje bempedojske kisline podganjim samcem in samicam pred parjenjem ter samicam do 7. dneva brejosti je pri ≥ 30 mg/kg/dan povzročilo spremembe v estrusnem ciklusu, zmanjšanje števila rumenih telesc in ugneditev; pri 60 mg/kg/dan pa ni bilo vpliva na plodnost samcev ali samic oz. parametre sperme (ta odmerka ustrezata 4-kratni oziroma 9-kratni sistemski izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
makrogol/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC)/aluminija.

Velikosti pakiranja: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Perforirani enoodmerni pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC)/aluminija.

Velikosti pakiranja: 10 × 1, 50 × 1 ali 100 × 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete
bempedojska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 × 1 filmsko obložena tableta
50 × 1 filmsko obložena tableta
100 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1425/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/007 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/008 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/004 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/005 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/006 100 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1425/009 10 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/20/1425/010 50 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/20/1425/011 100 × 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nilemdo 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete
bempedojska kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete bempedojska kislina

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nilemdo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nilemdo
3. Kako jemati zdravilo Nilemdo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nilemdo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nilemdo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Nilemdo in kako deluje

Nilemdo je zdravilo, ki znižuje raven „slabega“ holesterola (ki ga imenujemo tudi „LDL-holesterol“ in je vrsta maščobe) v krvi. Zdravilo Nilemdo lahko tudi pomaga zmanjšati tveganje za srce in ožilje, tako da zniža raven slabega holesterola.

Nilemdo vsebuje učinkovino bempedojska kislina, ki je neaktivna, dokler ne vstopi v jetra, kjer se spremeni v aktivno obliko. Bempedojska kislina zmanjša proizvodnjo holesterola v jetrih in poveča odstranjevanje LDL-holesterola iz krvi z blokiranjem encima (ATP-citrat-liaze), ki je potreben za proizvodnjo holesterola.

Za kaj se zdravilo Nilemdo uporablja

- Pri odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, ki povzročata visoko raven holesterola v krvi. Jemlje se poleg diete za zniževanje ravni holesterola.
- Pri odraslih z visoko ravno holesterola v krvi, ki že imajo srčno-žilno bolezen ali imajo druge bolezni, zaradi katerih je pri njih večje tveganje za srčno-žilne dogodke.

Zdravilo Nilemdo se daje:

- če uporabljate statin (na primer simvastatin, pogosto uporabljano zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola) in ta ne znižuje LDL-holesterola v zadostni meri;
- samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, kadar statinov ne prenašate ali jih ne morete uporabljati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nilemdo

Ne jemljite zdravila Nilemdo:

- če ste alergični na bempedojsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči;
- če dojite;
- če jemljete več kot 40 mg simvastatina na dan (drugo zdravilo, ki se uporablja za zniževanje ravni holesterola).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nilemdo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- ste kdaj imeli protin;
- če imate hude težave z ledvicami;
- če imate hude težave z jetri.

Preden začnete jemati zdravilo Nilemdo, bo zdravnik morda opravil krvni test. Z njim preveri delovanje jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nilemdo ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Nilemdo v tej starostni skupini ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo Nilemdo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti povejte zdravniku, če jemljete zdravilo (zdravila) s katero koli od naslednjih učinkovin:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (ki se uporabljajo za zniževanje ravni holesterola in so znani kot statini).
Če hkrati jemljete statin in zdravilo Nilemdo, se lahko tveganje za nastanek mišičnih bolezní poveča. O vsaki nepojasneni bolečini, občutljivosti ali oslabeledosti mišic takoj obvestite zdravnika;
- bosentan (uporablja se za zdravljenje stanja, imenovanega pljučna arterijska hipertenzija);
- fimasartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja);
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (uporabljajo se za zdravljenje hepatitisa C).

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne jemljite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, saj obstaja možnost, da lahko škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, takoj pokličite zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Nilemdo.

• Nosečnost

Pred začetkom zdravljenja morate potrditi, da niste noseči in da uporabljate učinkovito kontracepcijo po nasvetu zdravnika. Če uporabljate kontracepcijske tablete in imate težave z drisko ali bruhanjem, ki trajajo več kot 2 dni, morate 7 dni po odpravi simptomov uporabljati drugo kontracepcijsko metodo (npr. kondom, diafragma).

Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Nilemdo odločite zanositi, obvestite zdravnika, ker bo treba zdravljenje spremeniti.

- **Dojenje**

Ne jemljite zdravila Nilemdo, če dojite, ker ni znano, ali zdravilo Nilemdo prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nilemdo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Nilemdo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan.

Tableto pogoltnite celo s hrano ali med obroki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nilemdo, kot bi smeli

Takoj pokličite zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nilemdo

Če opazite, da ste pozabili:

- vzeti odmerek še isti dan, vzemite pozabljeni odmerek, naslednji odmerek pa naslednji dan ob rednem času;
- vzeti odmerek prejšnji dan, vzemite tableto ob rednem času in ne nadomeščajte pozabljenega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nilemdo

Ne prenehajte jemati zdravila Nilemdo brez zdravnikovega dovoljenja, saj se vam lahko raven holesterola ponovno zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija);
- zvišane ravni sečne kisline v krvi, protin;
- bolečine v ramenih, nogah ali rokah;
- rezultati krvnega testa, ki kažejo na nepravilno delovanje jeter,
- znižana hitrost glomerularne filtracije (merilo, kako dobro delujejo ledvice).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- znižanje vrednosti hemoglobina (beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik);
- zvišan kreatinin in sečninski dušik v krvi (laboratorijski testi delovanja ledvic);
- izguba telesne mase.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nilemdo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nilemdo

- Učinkovina je bempedojska kislina. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.
- Druge sestavine zdravila so:
 - laktoza monohidrat (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij“);
 - mikrokristalna celuloza (E460);
 - natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij“);
 - hidroksipropilceluloza (E463);
 - magnezijev stearat (E470b);
 - koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551);
 - delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), makrogol/PEG (E1521).

Izgled zdravila Nilemdo in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so bele do umazano bele barve, ovalne, z vtisnjeno oznako „180“ na eni in „ESP“ na drugi strani. Velikost tablet: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Zdravilo Nilemdo je na voljo v plastičnih/aluminijskih pretisnih omotih v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v kartonskih škatlah s po 10 × 1, 50 × 1 ali 100 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

Proizvajalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

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

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

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

Norge

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

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

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.