

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 180 mg sadrži 28,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do prljavobijela filmom obložena tableta ovalnog oblika od približno 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm s utisnutom oznakom „180” s jedne strane te „ESP” s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija i mješovita dislipidemija

Lijek Nilemdo indiciran je u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom i stečenom) ili mješovitom dislipidemijom kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterola) uz maksimalnu podnošljivu dozu statina (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4), ili
- kao samostalan lijek ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Kardiovaskularna bolest

Lijek Nilemdo indiciran je u odraslih osoba s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili visokim rizikom za njezin nastanak kako bi se snižavanjem razine LDL kolesterola smanjio kardiovaskularni rizik, a kao dodatna mjera uz korekciju drugih čimbenika rizika:

- u bolesnika koji uzimaju maksimalnu podnošljivu dozu statina uz primjenu ili bez primjene ezetimiba ili
- kao samostalan lijek ili u kombinaciji s ezetimibom u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Rezultate ispitivanja u pogledu učinaka na LDL kolesterol, kardiovaskularnih događaja i ispitivanih populacija vidjeti u dijelu 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Nilemdo jest jedna filmom obložena tableta od 180 mg jedanput dnevno.

Istodobna terapija simvastatinom

Kada se lijek Nilemdo uzima istodobno sa simvastatinom, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno (ili 40 mg dnevno za bolesnike s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija koji još nisu postigli terapijske ciljeve uz primjenu nižih doza i kada se očekuje da će koristi prevladati u odnosu na moguće rizike) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (koje se definira kao procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koji su na dijalizi (vidjeti dio 5.2). Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nilemdo, može biti potrebno dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A ili B). Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Potrebno je razmotriti periodične pretrage funkcije jetre u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nilemdo u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložena tableta uzima se kroz usta, uz hranu ili bez nje. Tabletu je potrebno progutati cijelu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Istodobna primjena sa simvastatinom > 40 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijalan rizik od miopatije uz istodobnu primjenu statina

Bempedoatna kiselina povećava koncentracije statina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Bolesnike koji uzimaju lijek Nilemdo kao dodatak terapiji statinom potrebno je pratiti zbog mogućih nuspojava koje su povezane s primjenom velikih doza statina. Statini povremeno uzrokuju miopatiju. U rijetkim slučajevima miopatija može poprimiti oblik rhabdomiolize s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega kao sekundarnim učinkom mioglobinurije te može uzrokovati smrt. Svi bolesnici koji uzimaju lijek Nilemdo uz terapiju statinom trebaju biti upoznati s potencijalnim povećanim rizikom od miopatije i potrebno im je reći da odmah prijave mišićnu bol, osjetljivost ili slabost koje su nepoznatog uzroka. Ako se navedeni simptomi pojave tijekom terapije lijekom Nilemdo i statinom, potrebno je razmotriti primjenu niže maksimalne doze istog ili zamjenskog statina ili prekid terapije lijekom Nilemdo te uvođenje zamjenske terapije za smanjenje razine lipida uz pomno praćenje razina lipida i nuspojava lijeka. Ako se potvrdi miopatija na temelju razine kreatin fosfokinaze > 10× gornja granica normale (GGN), potrebno je odmah prekinuti terapiju lijekom Nilemdo i svakim statinom koji bolesnik istodobno uzima.

Rijetko je zabilježena pojava miozitisa uz razinu kreatin fosfokinaze > 10× GGN pri terapiji bempedoatnom kiselinom uz osnovnu terapiju simvastatinom od 40 mg. Uz lijek Nilemdo ne smiju se uzimati doze simvastatina veće od 40 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Istodobna primjena fibrata

U kliničkim ispitivanjima i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, u nekih je bolesnika istodobna primjena fibrata i bempedoatne kiseline dovela do povećanja vrijednosti triglicerida i smanjenja vrijednosti kolesterola iz lipoproteina visoke gustoće (HDL kolesterola). Potrebno je pratiti vrijednosti kolesterola iz lipoproteina visoke gustoće i triglicerida (vidjeti dio 4.5).

Povećana razina mokraćne kiseline u serumu

Bempedoatna kiselina može povećati razinu mokraćne kiseline u serumu zbog inhibicije bubrežnog tubularnog transportera OAT2 i može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju i dovesti do pojave gihta u bolesnika s anamnezom gihta ili predispozicijom za razvoj gihta (vidjeti dio 4.8). Liječenje lijekom Nilemdo potrebno je prekinuti u slučaju pojave hiperuricemije popraćene simptomima gihta.

Povišene vrijednosti enzima jetre

U kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) $> 3 \times$ GGN. Navedene povišene vrijednosti bile su asimptomatske i nisu bile povezane s povišenim vrijednostima bilirubina $\geq 2 \times$ GGN ili s kolestazom te su se vratile na početne vrijednosti uz nastavak terapije ili nakon prekida terapije. Kod uvođenja terapije potrebno je napraviti testove funkcije jetre. Liječenje lijekom Nilemdo potrebno je prekinuti u slučaju perzistirajućeg povećanja razine transaminaza $> 3 \times$ GGN (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Postoje ograničeni podaci o upotrebi bempedoatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (definirano kao eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i u bolesnika s ESRD-om koji su na dijalizi (vidjeti dio 5.2). Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nilemdo, može biti potrebno dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 5.2). Potrebno je razmotriti periodične pretrage funkcije jetre u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Mjere kontracepcije u žena reproduktivne dobi

Prije nego što se započne liječenje u žena reproduktivne dobi, potrebno je provesti odgovarajuće savjetovanje o učinkovitim metodama kontracepcije i započeti s primjenom učinkovite kontracepcije. Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive na bazi estrogena treba upozoriti na mogući gubitak učinkovitosti zbog proljeva i/ili povraćanja. Bolesnicama treba savjetovati da se odmah obrate liječniku i prestanu s liječenjem ako planiraju trudnoću ili su zatrudnjele (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Nilemdo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj 180 mg filmom obloženoj tableti (dnevna doza), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci ostalih lijekova na bempedoatnu kiselinu

Interakcije lijekova posredovane transporterima

In vitro ispitivanja interakcija lijekova ukazuju na to da bempedoatna kiselina, njezin aktivni metabolit i

glukuronidni oblik nisu supstrati transportera koji se obično promatraju, osim glukuronida bempedoatne kiseline koji je supstrat transportera OAT3.

Probenecid

Ispitan je probenecid, inhibitor glukuronidacije kako bi se procijenio potencijalni učinak tih inhibitora na farmakokinetiku bempedoatne kiseline. Primjena bempedoatne kiseline u dozi od 180 mg s probenecidom u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je površinu ispod krivulje (AUC) bempedoatne kiseline 1,7 puta i AUC aktivnog metabolita bempedoatne kiseline (ESP15228) 1,9 puta. Ta povećanja nisu klinički značajna i ne utječu na preporuke o doziranju.

Učinci bempedoatne kiseline na druge lijekove

Statini

Farmakokinetičke interakcije bempedoatne kiseline od 180 mg i simvastatina od 40 mg, atorvastatina od 80 mg, pravastatina od 80 mg i rosuvastatina od 40 mg ispitane su u kliničkim ispitivanjima. Primjena jednokratne doze simvastatina od 40 mg s bempedoatnom kiselinom od 180 mg u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti simvastatinskoj kiselini. Primijećena su povećanja AUC-a od 1,4 do 1,5 puta za atorvastatin, pravastatin i rosuvastatin (primjenjivanih u jednokratnoj dozi) i/ili njihovih glavnih metabolita kada su davani istodobno s bempedoatnom kiselinom od 180 mg. Veća povećanja primijećena su kada su ti statini davani istodobno sa supratapijskom dozom bempedoatne kiseline od 240 mg (vidjeti dio 4.4).

Interakcije lijekova posredovane transporterima

Bempedoatna kiselina i njezin glukuronid slabi su inhibitori transportera OATP1B1 i OATP1B3 u klinički relevantnim koncentracijama. Istodobna primjena bempedoatne kiseline i lijekova koji su supstrati transportera OATP1B1 ili OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir i statini kao što su atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin i simvastatin [vidjeti dio 4.4]) može dovesti do povećanih koncentracija tih lijekova u plazmi.

Bempedoatna kiselina inhibitor je transportera OAT2 *in vitro*, što bi mogao biti mehanizam koji je odgovoran za manja povećanja razina kreatinina i mokraćne kiseline u serumu (vidjeti dio 4.8). Inhibicija transportera OAT2 djelovanjem bempedoatne kiseline također bi mogla potencijalno povećati koncentracije lijekova koji su supstrati transportera OAT2 u plazmi. Bempedoatna kiselina mogla bi biti i slab inhibitor transportera OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama.

Ezetimib

Vrijednosti AUC-a i maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) ukupnog ezetimiba (ezetimib i njegov glukuronidni oblik) i glukuronida ezetimiba povećale su se približno 1,6 puta odnosno 1,8 puta kada je jednokratna doza ezetimiba primijenjena uz bempedoatnu kiselinu u stanju dinamičke ravnoteže. To je povećanje vjerojatno rezultat inhibicije transportera OATP1B1 djelovanjem bempedoatne kiseline, što dovodi do smanjenog unosa u jetru i posljedično do smanjene eliminacije glukuronida ezetimiba. Povećanja vrijednosti AUC-a i C_{max} za ezetimib bila su manja od 20 %. Ta povećanja nisu klinički značajna i ne utječu na preporuke o doziranju.

Fibrati

U kliničkim ispitivanjima i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, u nekih je bolesnika istodobna primjena fibrata i bempedoatne kiseline dovela do povećanja vrijednosti triglicerida i smanjenja vrijednosti HDL kolesterola. Kad je terapija bempedoatnom kiselinom ili fibratom prekinuta, povećane vrijednosti triglicerida i smanjene vrijednosti HDL kolesterola vratile su se na prvobitnu razinu.

Vrijednosti triglicerida i HDL kolesterola potrebno je izmjeriti četiri tjedna nakon početka istodobne primjene bempedoatne kiseline i fibrata i periodički ih pratiti nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Ako se ustanovi klinički relevantno povećanje vrijednosti triglicerida ili smanjenje vrijednosti HDL kolesterola, terapiju bempedoatnom kiselinom ili fibratom treba prekinuti prema kliničkoj prosudbi. Vrijednosti triglicerida i HDL kolesterola treba pratiti do povratka na početne razine.

U bolesnika u kojih se bempedoatna kiselina primjenjivala istodobno s fibratom opažena je povećana incidencija anemije i hiperuricemije (vidjeti dio 4.8).

Ostale ispitivane interakcije

Bempedoatna kiselina nije utjecala na farmakokinetiku ili farmakodinamiku metformina ni na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Nilemdo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni bempedoatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja bempedoatne kiseline provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Budući da bempedoatna kiselina smanjuje sintezu kolesterola i moguće sintezu ostalih derivata kolesterola potrebnih za normalni razvoj fetusa, lijek Nilemdo mogao bi uzrokovati oštećenje ploda kada se daje trudnicama. Primjenu lijeka Nilemdo potrebno je prekinuti prije začeća ili čim se trudnoća planira ili otkrije (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Bempedoatna kiselina i njezin aktivni metabolit izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (srednja vrijednost relativne doze u dojenčadi [engl. *relative infant dose*, RID] iznosi za bempedoatnu kiselinu približno 0,5 %), stoga se kod primjene lijeka Nilemdo u terapijskim dozama ne očekuju učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijeka Nilemdo tijekom razdoblja dojenja može se razmotriti uz procjenu koristi dojenja za dijete u odnosu na korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima lijeka Nilemdo na plodnost u ljudi. Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne očekuje se da će lijek Nilemdo utjecati na reprodukciju ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nilemdo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave kod primjene bempedoatne kiseline tijekom glavnih ispitivanja bile su hiperuricemija (3,8 %), bolovi u ekstremitetima (3,1 %), anemija (2,5 %) i giht (1,4 %). Više je bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu, u usporedbi s placebom, prekinulo liječenje zbog mišićnih spazama (0,7 % naspram 0,3 %), proljeva (0,5 % naspram < 0,1 %), bolova u ekstremitetima (0,4 % naspram 0) i mučnine (0,3 % naspram 0,2 %), iako razlike između bempedoatne kiseline i placeba nisu bile značajne.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave bempedoatne kiseline u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom zabilježene na temelju stope incidencije u ispitivanjima faze 3 i stope incidencije prilagođene za izloženost u ispitivanju CLEAR

Outcomes prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u tablici 1.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave	Kategorije učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija ^a	često
	smanjena razina hemoglobina	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	giht	često
	hiperuricemija ^{a,b}	često
	smanjena tjelesna težina ^c	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišena razina aspartat aminotransferaze	često
	povišena razina alanin aminotransferaze	manje često
	povišene vrijednosti u laboratorijskim pretragama funkcije jetre	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol ekstremitetima	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjena brzina glomerularne filtracije	često
	povišena razina kreatinina u krvi	manje često
	povišena razina ureje u krvi	manje često

a. Vidjeti dio 4.5.

b. Hiperuricemija uključuje hiperuricemiju i povećane razine mokraćne kiseline u krvi.

c. (Ispitivanje CLEAR Outcomes) Smanjenje tjelesne težine opaženo je samo u bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², pri čemu je u 36. mjesecu ispitivanja srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine iznosila -2,28 kg. U bolesnika čiji je početni ITM bio između 25 i < 30 kg/m², srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine iznosila je $\leq 0,5$ kg. U bolesnika s početnim ITM-om < 25 kg/m² nije bilo povezanosti između bempedoatne kiseline i srednje vrijednosti promjene tjelesne težine.

Opis odabranih nuspojava

Povišena razina jetrenih enzima

Zabilježeno je povećanje serumskih transaminaza (AST i/ili ALT) s bempedoatnom kiselinom. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, incidencija povećanja ($\geq 3 \times$ GGN) razine jetrenih transaminaza bila je 0,7 % za bolesnike liječene bempedoatnom kiselinom i 0,3 % za one koji su primali placebo. U ispitivanju CLEAR Outcomes, incidencija povećanja razine jetrenih transaminaza $\geq 3 \times$ GGN također je bila češća u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom (1,6 %) nego u onih koji su primali placebo (1,0 %). Te povišene razine transaminaza nisu bile povezane s drugim dokazima narušene funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Povećana razina mokraćne kiseline u serumu

Povećanja razine mokraćne kiseline u serumu zabilježena su u kliničkim ispitivanjima s bempedoatnom kiselinom, što je možda povezano s inhibicijom bubrežnog tubularnog transportera OAT2 (vidjeti dio 4.5). U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, srednje vrijednosti povećanja koncentracije mokraćne kiseline od 47,6 mikromola/l (0,8 mg/dl) u usporedbi s početnom vrijednošću primijećene su u 12. tjednu primjene bempedoatne kiseline. Povećanja razine mokraćne kiseline u serumu obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida

liječenja. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, giht je zabilježen u 1,4 % bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom i u 0,4 % bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju CLEAR Outcomes, u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom opažena je u 3. mjesecu srednja vrijednost povećanja koncentracije mokraćne kiseline za 47,6 mikromola/l (0,8 mg/dl) u usporedbi s početnom vrijednosti, a i giht je bio češće zabilježen u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom (3,1 %) nego u onih koji su primali placebo (2,1 %). U obje je terapijske skupine u bolesnika koji su naveli pojavu gihta postojala veća vjerojatnost anamneze gihta i/ili početnih razina mokraćne kiseline iznad GGN-a. Povećana incidencija hiperuricemije opažena je u bolesnika istodobno liječenih bempedoatnom kiselinom i fibratom. U ispitivanju CLEAR Outcomes hiperuricemija je zabilježena češće u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom koji su na početku uzimali fibrat (19,5 %) nego u onih koji ga nisu uzimali (10,4 %), vidjeti dio 4.5. Incidencija gihta nije se povećala u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom koji su na početku uzimali fibrat (1,1 %) u usporedbi s onima koji ga nisu uzimali (3,2 %).

Utjecaj na kreatinin u serumu i ureju u krvi

Pokazalo se da bempedoatna kiselina povećava razinu kreatinina u serumu i ureje u krvi. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, srednja vrijednost povećanja kreatinina u serumu od 4,4 mikromola/l (0,05 mg/dl) i srednja vrijednost povećanja ureje u krvi od 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) u usporedbi s početnom vrijednošću, zabilježene su u 12. tjednu primjene bempedoatne kiseline. Povećanja razine kreatinina u serumu i ureje u krvi obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja, ostala su stabilna i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Slične srednje vrijednosti povećanja razine kreatinina u serumu (5,8 mikromola/l (0,066 mg/dl)) i ureje u krvi (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) opažene su uz primjenu bempedoatne kiseline u ispitivanju CLEAR Outcomes.

Primijećena povećanja razine kreatinina u serumu mogla bi biti povezana s inhibicijom izlučivanja kreatinina ovisnog o bubrežnom tubularnom transporteru OAT2, koja je uzrokovana djelovanjem bempedoatne kiseline (vidjeti dio 4.5), što predstavlja interakciju lijeka i endogenog supstrata i čini se da ne pogoršava funkciju bubrega. Taj je učinak potrebno uzeti u obzir pri tumačenju promjena u procijenjenom klirensu kreatinina u bolesnika koji uzimaju lijek Nilemdo, osobito u bolesnika koji boluju od određenih bolesti ili koji dobivaju lijekove koji zahtijevaju praćenje procijenjenog klirensa kreatinina.

Smanjena razina hemoglobina

U kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline zabilježeno je smanjenje razine hemoglobina. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, smanjenje od početne vrijednosti razine hemoglobina za ≥ 20 g/l i < donje granice normale (DGN) zabilježeno je u 4,6 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu u usporedbi s 1,9 % bolesnika koji su primali placebo. Stopa smanjenja hemoglobina za više od 50 g/l i < DGN-a u skupinama koje su primale bempedoatnu kiselinu i placebo bila je slična (0,2 % naspram 0,2 %). Smanjenja razine hemoglobina obično su se javila unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Među bolesnicima koji su imali normalne vrijednosti hemoglobina na početku liječenja, u 1,4 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu i u 0,4 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, razine hemoglobina bile su ispod DGN-a tijekom liječenja. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom, anemija je zabilježena u 2,5 % bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom i u 1,6 % bolesnika koji su primali placebo. U ispitivanju CLEAR Outcomes opažena su slična sniženja vrijednosti hemoglobina, a i anemija je češće zabilježena u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom (4,7 %) nego u onih koji su primali placebo (3,9 %). Povećana incidencija anemije opažena je u bolesnika istodobno liječenih bempedoatnom kiselinom i fibratom. U ispitivanju CLEAR Outcomes anemija je zabilježena češće u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom koji su na početku uzimali fibrat (9,6 %) nego u onih koji ga nisu uzimali (4,5 %).

Starija populacija

Od 3621 bolesnika s primarnom hiperlipidemijom liječenog bempedoatnom kiselinom u ispitivanjima faze 3, 2098 bolesnika (58 %) bilo je starije od 65 godina. U ispitivanju CLEAR Outcomes, 4141 bolesnik (59 %) liječen bempedoatnom kiselinom bio je u dobi ≥ 65 godina, dok je 1066 bolesnika (15 %) bilo u dobi ≥ 75 godina. Nisu primijećene sveukupne razlike u sigurnosti primjene lijeka između bolesnika starije i mlađe dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Doze do 240 mg dnevno (1,3 puta više od odobrene preporučene doze) primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima i nisu pronađeni dokazi o toksičnosti koja ograničava dozu lijeka.

Nisu primijećeni štetni događaji u ispitivanjima u životinja pri izloženostima 14 puta većim od izloženosti u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom u dozi od 180 mg jedanput dnevno.

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje lijekom Nilemdo. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski i uvesti odgovarajuće potporne mjere prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide, drugi lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX15

Mehanizam djelovanja

Bempedoatna kiselina inhibitor je adenzin-trifosfat citrat liaze (ACL), a snižava LDL kolesterol inhibicijom sinteze kolesterola u jetri. ACL prethodi 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktazi (HMG-CoA reduktaza) u enzimskom putu biosinteze kolesterola. Bempedoatna kiselina zahtijeva aktivaciju koenzima A (CoA) za nastanak ETC-1002-CoA putem vrlo dugog lanca acil-koenzim A sintetaze 1 (ACSVL1). ACSVL1 se primarno eksprimira u jetri, a ne u koštanim mišićima. Inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do smanjene sinteze kolesterola u jetri i snižava LDL kolesterol u krvi povećanjem broja (*upregulation*) receptora lipoproteina niske gustoće. Nadalje, inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do istodobne supresije biosinteze masnih kiselina u jetri.

Farmakodinamički učinci

Primjena bempedoatne kiseline same i u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide snižava LDL kolesterol, kolesterol iz lipoproteina koji nije visoke gustoće (ne-HDL kolesterol), apolipoprotein B (apo B), ukupni kolesterol i C-reaktivni protein (CRP) u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom.

Budući da u bolesnika koji boluju od dijabetesa postoji povećan rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, klinička ispitivanja bempedoatne kiseline uključivala su i bolesnike s dijabetesom. U podskupini bolesnika koji boluju od dijabetesa primijećene su niže razine hemoglobina A1c (HbA1c) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (prosječno 0,2 %). U bolesnika koji ne boluju od dijabetesa nije primijećena razlika u razinama HbA1c između bempedoatne kiseline i placeba i nisu bile prisutne razlike u stopama hipoglikemije.

Elektrofiziologija srca

Pri dozi od 240 mg (1,3 puta većoj od odobrene preporučene doze) bempedoatna kiselina ne produljuje QT interval u klinički relevantnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i mješovitom

dislipidemijom

Djelotvornost lijeka Nilemdo u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom istražena je u četiri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 koja su obuhvaćala 3623 odrasla bolesnika s hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom, pri čemu je 2425 bolesnika randomizirano na bempedoatnu kiselinu. Svi su bolesnici uzimali bempedoatnu kiselinu u dozi od 180 mg ili placebo oralno jednom dnevno. U dva su ispitivanja bolesnici uzimali osnovne terapije za modificiranje lipida koje su se sastojale od maksimalne podnošljive doze statina, s drugim ili bez drugih terapija za modificiranje lipida. Provedena su dva ispitivanja u bolesnika s dokumentiranim nepodnošenjem statina. Primarna mjera djelotvornosti u svim ispitivanjima faze 3. bila je srednja vrijednost postotka smanjenja LDL kolesterola u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s placeboom.

Kombinirana terapija sa statinima

Ispitivanje CLEAR Wisdom (ispitivanje 1002-047) u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano 52-tjedno ispitivanje faze 3, u kojem se ispitivala primjena lijeka Nilemdo u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom. Djelotvornost lijeka Nilemdo procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 779 bolesnika randomiziranih 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 522) ili placebo (n = 257) kao dodatak maksimalnoj podnošljivoj terapiji za smanjenje razine lipida. Maksimalna podnošljiva terapija za smanjenje razine lipida definirana je kao maksimalna podnošljiva doza statina (uključujući režime uzimanja statina koji ne uključuju dnevno doziranje i neuzimanje statina ili vrlo male doze) samog ili u kombinaciji s drugim terapijama za smanjenje razine lipida. Bolesnici koji su uzimali 40 mg simvastatina dnevno ili više bili su isključeni iz ispitivanja.

Ukupno gledano, srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 64 godine (raspon: od 28 do 91 godine), 51 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 36 % bile su žene, 94 % bijelci, 5 % crnci i 1 % Azijci. Srednja vrijednost LDL kolesterola na početku bila je 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). U vrijeme randomizacije 91 % bolesnika primalo je terapiju statinom, a 53 % primalo je terapiju statinom visokog intenziteta. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila LDL kolesterol s početne vrijednosti do 12. tjedna u usporedbi s placeboom ($p < 0,001$). Bempedoatna kiselina također je značajno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol.

Ispitivanje CLEAR Harmony (ispitivanje 1002-040) u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano 52-tjedno ispitivanje faze 3 kojim se ispitivala sigurnost i djelotvornost bempedoatne kiseline u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom. Djelotvornost lijeka Nilemdo procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 2230 bolesnika randomiziranih u omjeru 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 1488) ili placebo (n = 742) kao dodatak maksimalno podnošljivoj terapiji za smanjenje razine lipida. Maksimalna podnošljiva terapija za smanjenje razine lipida definirana je kao maksimalna podnošljiva doza statina (uključujući režime uzimanja statina koji ne uključuju dnevno doziranje i vrlo male doze) samog ili u kombinaciji s drugim terapijama za smanjenje razine lipida. Bolesnici koji su uzimali 40 mg simvastatina dnevno ili više i bolesnici koji su uzimali PCSK9 inhibitore bili su isključeni iz ispitivanja.

Ukupno gledano, srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 66 godina (raspon: od 24 do 88 godina), 61 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 27 % bile su žene, 96 % bijelci, 3 % crnci i 1 % Azijci. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). U vrijeme randomizacije svi su bolesnici primali terapiju statinom, a 50 % primalo je terapiju statinom visokog intenziteta. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placeboom ($p < 0,001$). Značajno veći udio bolesnika postigao je vrijednost LDL kolesterola $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) u skupini na bempedoatnoj kiselini u usporedbi s placeboom u 12. tjednu (32 % naspram 9 %, $p < 0,001$), bempedoatna kiselina također je znatno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Učinci liječenja lijekom Nilemdo u usporedbi s placebom u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom – srednja vrijednost postotka promjene do 12. tjedna u odnosu na početnu vrijednost

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

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće; LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin i lovastatin.

Osnovna terapija statinom (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

a. Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost analiziran je pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s liječenjem i randomizacijom kao faktorima stratifikacije i početnim parametrima lipida kao kovarijatom.

Bolesnici koji nisu podnosili statine

Ispitivanje CLEAR Tranquility (ispitivanje 1002-048) u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom bilo je 12-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem se procjenjivala djelotvornost lijeka Nilemdo u usporedbi s placebom u smanjenju LDL kolesterola kada su se primjenjivali kao dodatak ezetimibu u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom koji imaju anamnezu nepodnošenja statina i koji nisu mogli podnositi više od najniže odobrene početne doze statina. U ispitivanju je sudjelovalo 269 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 na primanje bempedoatne kiseline (n = 181) ili placeba (n = 88) kao dodatak ezetimibu u dozi od 10 mg dnevno tijekom 12 tjedana.

Ukupno gledano, početna srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine (raspon: od 30 do 86 godina), 55 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 61 % bile su žene, 89 % bijelci, 8 % crnci, 2 % Azijci i 1 % pripadalo je u kategoriju ostalo. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). U vrijeme randomizacije 33 % bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu u odnosu na 28 % bolesnika koji su primali placebo, primalo je terapiju statinom u dozama manjim od najniže odobrene doze ili jednaku najnižim odobrenim dozama. Bempedoatna kiselina značajno je snizila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p < 0,001$). Bempedoatna kiselina također je značajno smanjila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 3).

Ispitivanje CLEAR Serenity (ispitivanje 1002-046) u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom bilo je 24-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 kojim se procjenjivala djelotvornost lijeka Nilemdo u usporedbi s placebom u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom koji nisu podnosili statine ili nisu mogli podnositi dva ili više statina, jedan u najmanjoj dozi. Bolesnicima koji su podnosili dozu manju od odobrene početne doze statina dozvoljeno je da ostanu pri toj dozi tijekom ispitivanja. Djelotvornost bempedoatne kiseline procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 345 bolesnika randomiziranih u omjeru 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 234) ili placebo (n = 111) tijekom 24 tjedna. U vrijeme randomizacije, 8 % bolesnika na bempedoatnoj kiselini naspram 10 % na placebo primalo je terapiju statinom u dozama manjim od najnižih odobrenih, a 36 % bolesnika na bempedoatnoj kiselini naspram 30 % na placebo primalo je druge nestatinske terapije za modificiranje lipida.

Ukupno gledano, početna srednja vrijednost dobi iznosila je 65 godina (raspon: od 26 do 88 godina), 58 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 56 % bile su žene, 89 % bijelci, 8 % crnci, 2 % Azijci i 1 % pripadnici ostalih skupina. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placebo (p < 0,001). Bempedoatna kiselina također je značajno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 3).

Liječenje bez primjene terapije za modificiranje lipida

U ispitivanju CLEAR Serenity (ispitivanje 1002-046), 133 bolesnika iz skupine koja je primala bempedoatnu kiselinu i 67 bolesnika iz skupine koja je primala placebo nisu bili na osnovnoj terapiji za modificiranje lipida. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placebo u ovoj podskupini. Razlika između bempedoatne kiseline i placeba u srednjoj vrijednosti postotka promjene LDL kolesterola od početne razine do 12. tjedna iznosila je -22,1 % (CI: -26,8 %, -17,4 %; p < 0,001).

Tablica 3: Učinci liječenja lijekom Nilemdo u usporedbi s placebo u bolesnika koji nisu podnosili statin – srednja vrijednost postotka promjene do 12. tjedna u odnosu na početnu vrijednost

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

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće, LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom (1000-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin.

Osnovna terapija statinom (1000-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin.

a. Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost analiziran je pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s liječenjem i randomizacijom kao faktorima stratifikacije i početnim parametrima lipida kao kovarijatom.

U sva četiri ispitivanja opaženi su maksimalni učinci snižavanja LDL kolesterola već u 4. tjednu, a djelotvornost je zadržana tijekom cijelih ispitivanja. Ti su rezultati bili konzistentni u svim ispitivanim podskupinama u svakom od ispitivanja, uključujući dob, spol, rasu, etničku pripadnost, regiju, anamnezu dijabetesa, početnu razinu LDL kolesterola, indeks tjelesne mase (ITM), status heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i osnovne terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene u prevenciji kardiovaskularnih događaja

Ispitivanje CLEAR Outcomes (ispitivanje 1002-043) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, događajima uvjetovano kliničko ispitivanje provedeno u 13 970 odraslih bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (KVB) (70 %) ili s visokim rizikom od aterosklerotskog KVB-a (30 %). Bolesnici s utvrđenim KVB-om imali su u anamnezi dokumentiranu bolest koronarnih arterija, simptomatsku bolest perifernih arterija i/ili aterosklerotsku cerebrovaskularnu bolest. Za bolesnike bez utvrđenog KVB-a smatralo se da imaju visoki rizik za KVB ako su ispunjavali barem jedan od sljedećih kriterija: (1) šećerna bolest (tip 1 ili tip 2) u žena starijih od 65 godina ili muškaraca starijih od 60 godina, ili (2) rizik > 30 % prema Reynoldsovoj ljestvici rizika ili rizik > 7,5 % prema tablici SCORE u trajanju duljem od 10 godina ili (3) rezultat za nakupine kalcija (engl. *calcium score*) u koronarnim arterijama > 400 Agatstonovih jedinica bilo kada u prošlosti. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 u skupinu koja je primala Nilemdo u dozi od 180 mg na dan (n = 6992) ili u skupinu koja je primala placebo samostalno ili pridodano drugoj osnovnoj terapiji za snižavanje lipida koja je mogla uključivati statine u vrlo niskoj dozi (n = 6978). Sveukupno, više od 95 % bolesnika praćeno je do kraja

ispitivanja ili do smrti, a njih manje od 1 % bilo je izgubljeno iz praćenja. Medijan trajanja praćenja iznosio je 3,4 godine.

Srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 65,5 godina, 48 % ispitanika bile su žene, a 91 % bijelci. Odabrane dodatne početne karakteristike bile su hipertenzija (85 %), šećerna bolest (46 %), predijabetes (42 %), aktualni korisnici duhana (22 %), eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (21 %) i srednja vrijednost indeksa tjelesne mase od 29,9 kg/m². Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Na početku je 41 % bolesnika uzimalo najmanje jedan lijek za snižavanje razine lipida među kojima su bili ezetimib (12 %) i statini u vrlo niskim dozama (23 %).

Nilemdo je značajno smanjio rizik od primarne kompozitne mjere ishoda, tj. velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE-4) koji su obuhvaćali kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili koronarnu revaskularizaciju, i to za 13 % u usporedbi s placebom (omjer hazarda: 0,87; 95 % CI: 0,79; 0,96; p = 0,0037); značajno je bio smanjen i rizik od ključne sekundarne kompozitne mjere ishoda MACE-3 (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda) i to za 15 % u usporedbi s placebom (omjer hazarda: 0,85; 95 % CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Rezultat za primarnu kompozitnu mjeru ishoda bio je uglavnom dosljedan u svim unaprijed definiranim podskupinama (uključujući prema dobi na početku ispitivanja, rasnoj pripadnosti, etničkoj pripadnosti, spolu, kategoriji vrijednosti LDL-kolesterola, primjeni statina, primjeni ezetimiba i šećernoj bolesti). U usporedbi s placebom, učinak lijeka Nilemdo na pojedine komponente primarne mjere ishoda uključivao je smanjenje rizika od infarkta miokarda bez smrtnog ishoda za 27 % i smanjenje rizika od koronarne revaskularizacije za 19 %. Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju rizika od moždanog udara bez smrtnog ishoda i kardiovaskularne smrti u usporedbi s placebom. Rezultati za djelotvornost prema primarnoj i ključnoj sekundarnoj mjeri ishoda prikazani su u tablici 4. Kaplan-Meierove krivulje procjene kumulativne incidencije primarne mjere ishoda MACE-4 i sekundarne mjere ishoda MACE-3 prikazane su u slikama 1 i 2 u nastavku. Kumulativna incidencija primarne mjere ishoda MACE-4 razdvaja se nakon 6. mjeseca.

Nadalje, razlika između lijeka Nilemdo i placeba u srednjoj vrijednosti postotka promjene razine LDL kolesterola od početne do one u 6. mjesecu iznosila je -20 % (95 % CI: -21 %; -19 %).

Tablica 4: Učinak lijeka Nilemdo na velike kardiovaskularne događaje

	Nilemdo N = 6992	Placebo N = 6978	Nilemdo naspram placeba
			Omjer hazarda^a (95 % CI) p-vrijednost^b
Mjera ishoda	n (%)	n (%)	
Primarna kompozitna mjera ishoda			
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda, koronarna revaskularizacija (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Komponente primarne mjere ishoda			
infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	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)
moždani udar bez smrtnog ishoda	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
kardiovaskularna smrt	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)

	Nilembo N = 6992	Placebo N = 6978	Nilembo naspram placeba
Mjera ishoda	n (%)	n (%)	Omjer hazarda ^a (95 % CI) <i>p</i> -vrijednost ^b
Ključne sekundarne mjere ishoda			
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Infarkt miokarda sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda	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
Moždani udar sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

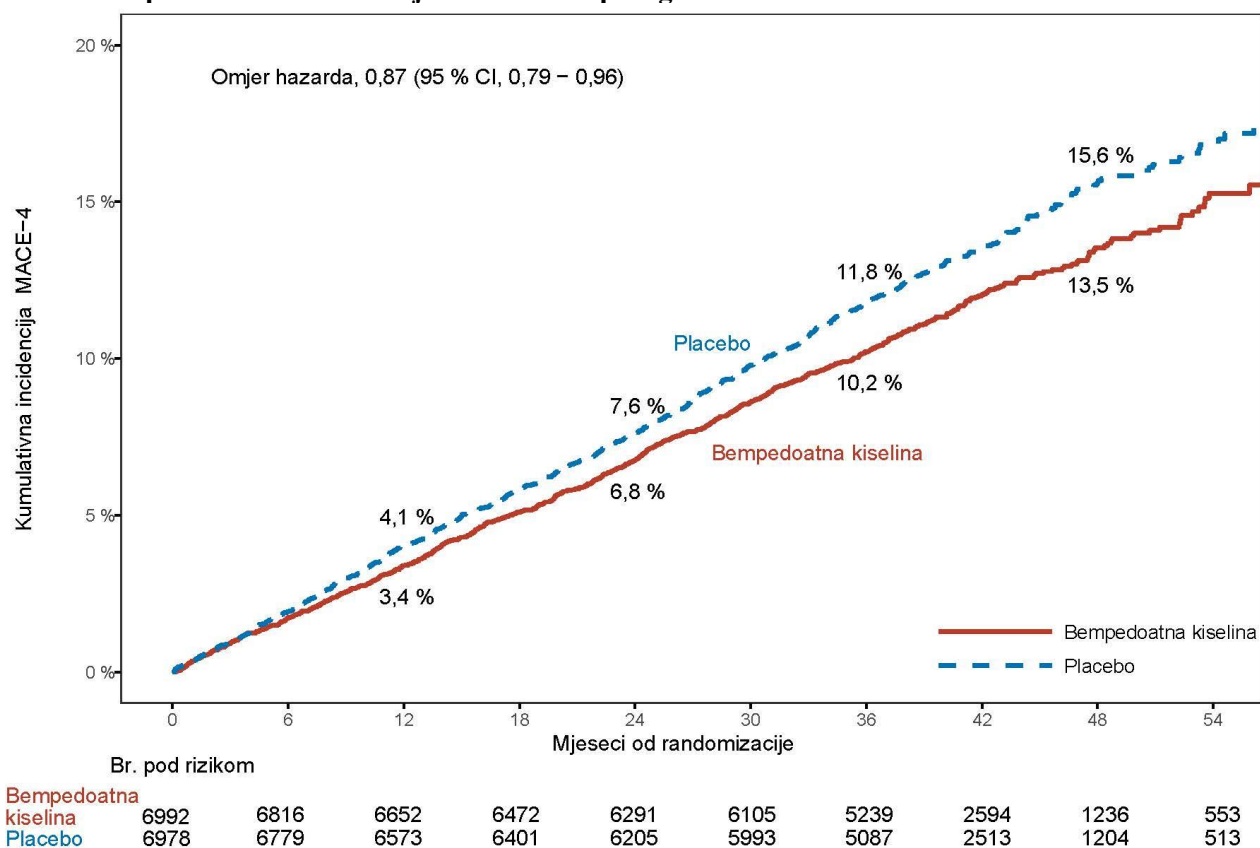
CI = raspon pouzdanosti; MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaji; NS = nije značajno

a. Omjer hazarda i pridruženi 95 % CI temeljeni su na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda odgovarajućeg liječenja kao eksplanatorne varijable.

b. *p*-vrijednost temelji se na log-rang testu

Napomena: ova tablica prikazuje i vrijeme do prvog nastanka svake pojedine komponente MACE-a; bolesnici mogu biti uključeni u više kategorija.

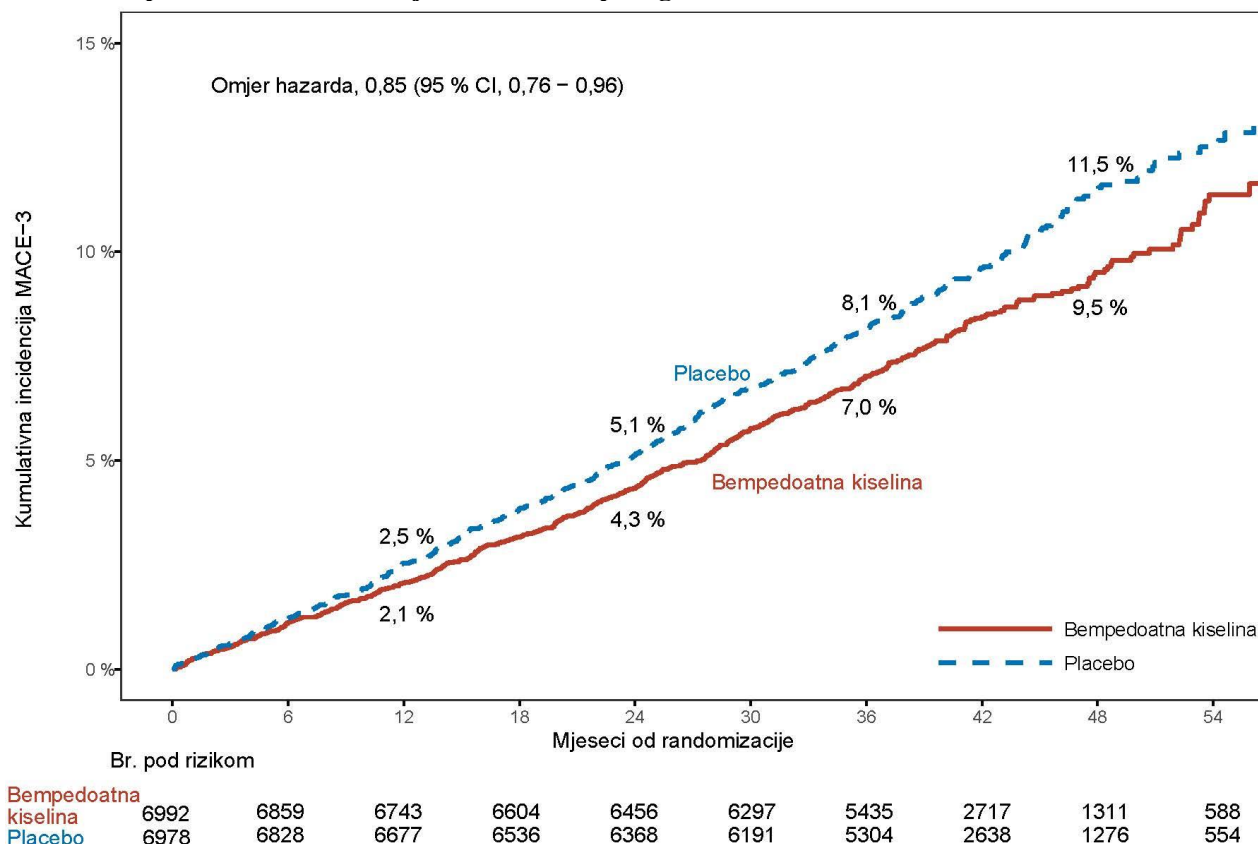
Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog nastanka MACE-4



MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaj

Napomena: MACE-4 definiran je kao kompozitna mjera ishoda sastavljena od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili koronarne revaskularizacije.

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog nastanka MACE-3



MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaj

Napomena: MACE-3 definiran je kao kompozitna mjera ishoda sastavljena od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bempedoatne kiseline u pedijatrijskoj populaciji, od dobi od 4 godine do manje od 18 godina, u liječenju povišenog kolesterola. Vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetički podaci pokazuju da se bempedoatna kiselina apsorbira uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije od 3,5 sati kada se daje u obliku Nilemdo tableta od 180 mg. Farmakokinetički parametri bempedoatne kiseline predstavljeni su kao srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)] osim ako je drukčije navedeno. Bempedoatna kiselina može se smatrati prolijekom koji se aktivira unutar stanice putem ACSVL1 do ETC-1002-CoA. Vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnog doziranja u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže bila je uglavnom linearna u rasponu od 120 mg do 220 mg. Nije bilo o vremenu ovisnih promjena farmakokinetike bempedoatne kiseline nakon ponavljane primjene pri preporučenoj dozi, a stanje dinamičke ravnoteže bempedoatne kiseline postignuto je nakon 7 dana. Srednja vrijednost omjera akumulacije bempedoatne kiseline bila je približno 2,3 puta.

Istodobna primjena hrane nije imala utjecaja na peroralnu bioraspoloživost bempedoatne kiseline kad se primjenjuje u obliku tableta Nilemdo 180 mg. Hrana usporava brzinu apsorpcije bempedoatne kiseline; konstanta brzine apsorpcije uz hranu je 0,32/h.

Distribucija

Prividni volumen distribucije (V/F) bempedoatne kiseline iznosio je 18 l. Vežanje bempedoatne kiseline za proteine plazme iznosilo je 99,3 %, vežanje njezinog glukuronida 98,8 %, a aktivnog metabolita, ESP15228 iznosilo je 99,2 %. Bempedoatna kiselina ne razdjeljuje se u eritrocite.

U ispitivanju laktacije u 8 zdravih dojilja procjenjivala se koncentracija bempedoatne kiseline u zrelom majčinom mlijeku. Tableta lijeka Nilemdo od 180 mg davana je peroralno jedanput dnevno tijekom šest uzastopnih dana. Procijenjena geometrijska srednja vrijednost $C_{\max}$ bempedoatne kiseline u majčinu mlijeku iznosila je 118 ng/ml (raspon: od 79,6 do 251 ng/ml) s medijanom $T_{\max}$ od približno 3 sata.

Bempedoatna kiselina otkrivena je u mlijeku dojilja koje su tijekom šest uzastopnih dana primale bempedoatnu kiselinu u dnevnoj dozi od 180 mg. Srednja vrijednost dnevne doze bempedoatne kiseline koju je dojenče primalo putem majčinog mlijeka iznosila je približno 0,03 mg na dan (95 % CI: 0,02; 0,05), s time da je srednja vrijednost dnevne oralne doze u dojenčeta od 0,012 mg/kg na dan izračunana na temelju standardnog dojenčeta unosa mlijeka od 150 ml/kg na dan. Srednja vrijednost (SD) relativne doze u dojenčeta (RID) iznosila je približno 0,5 (0,2) % majčine doze prilagođene za tjelesnu težinu. Koncentracije aktivnog metabolita ESP15228 u majčinom mlijeku bile su ispod granice kvantifikacije (20 ng/ml) u 7 od 8 ispitanica. Nema informacija o učincima lijeka Nilemdo na dojenje djetu ili učincima na proizvodnju mlijeka. Potrebno je razmotriti koristi dojenja za razvoj i zdravlje zajedno s kliničkom potrebom majke za liječenjem lijekom Nilemdo, kao i sve potencijalne štetne učinke koje na dojeno dijete ima lijek Nilemdo ili osnovna bolest majke.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja metaboličkih interakcija ukazuju na to da se bempedoatna kiselina, kao i njezin aktivni metabolit i glukuronidni oblik ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 te da ga ne inhibiraju i ne induciraju.

Primarni put eliminacije bempedoatne kiseline jest putem metabolizma do acilglukuronida. Bempedoatna kiselina također se reverzibilno pretvara u aktivni metabolit (ESP15228) na temelju aktivnosti aldo-keto reduktaze primijećene *in vitro* za ljudsku jetru. Srednja vrijednost omjera AUC-a metabolita / nepromijenjenog lijeka u plazmi za ESP15228 nakon višekratnog doziranja iznosila je 18 % i ostala je stalna tijekom vremena. Oba spoja pretvaraju se u neaktivne konjugate glukuronida *in vitro* djelovanjem izoenzima UDP-glukuronoziltransferaze-2B7 (UGT2B7). Bempedoatna kiselina, ESP15228 i njihovi konjugirani oblici otkriveni su u plazmi, pri čemu bempedoatna kiselina čini većinu (46 %) vrijednosti $AUC_{0-48\text{ h}}$, a glukuronid drugu najveću vrijednost (30 %). ESP15228 i njegov glukuronid činili su 10 % odnosno 11 % vrijednosti $AUC_{0-48\text{ h}}$ u plazmi.

Vrijednosti $C_{\max}$ i AUC u stanju dinamičke ravnoteže ekvipotentnog aktivnog metabolita (ESP15228) bempedoatne kiseline u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 3,0 (1,4) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 54,1 (26,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. ESP15228 je vjerojatno u maloj mjeri pridonio cjelokupnoj kliničkoj aktivnosti bempedoatne kiseline na temelju sistemske izloženosti i farmakokinetičkih svojstava.

Eliminacija

Klirens bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) određen na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosio je 12,1 ml/min nakon doziranja jedanput dnevno; bubrežni klirens nepromijenjene bempedoatne kiseline činio je manje od 2 % ukupnog klirensa. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka bempedoatne kiseline u ljudi iznosila je 19 (10) sati u stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon jedne peroralne doze od 240 mg bempedoatne kiseline (1,3 puta veće od odobrene preporučene dnevne doze) 62,1 % ukupne doze (bempedoatna kiselina i njezini metaboliti) otkriveno je u urinu, ponajprije u obliku konjugata acilglukuronida bempedoatne kiseline, a 25,4 % otkriveno je u fecesu. Manje od 5 % primijenjene doze izlučeno je kao nepromijenjena bempedoatna kiselina u fecesu i urinu zajedno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika bempedoatne kiseline procijenjena je u ispitivanjima primjene jednokratne doze i analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega. U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, vrijednosti AUC-a bempedoatne kiseline bile su od 1,4 do 2,2 puta više nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD) kojima je bempedoatna kiselina (jednokratna doza, 180 mg) primijenjena 1 sat prije hemodijalize odnosno u ispitanika s ESRD-om koji su bempedoatnu kiselinu primili 23 sata poslije hemodijalize, vrijednosti AUC-a bempedoatne kiseline bile su 1,47 puta (90 % CI: 1,01; 2,15) i 1,75 puta (90 % CI: 1,15; 2,68) više u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Izlučivanje putem bubrega manje je značajan put eliminacije ukupne doze nepromijenjene bempedoatne kiseline (vidjeti dio 5.2, eliminacija), pa je u ispitivanjima primjene jednokratne doze u ispitanika u rasponu od umjerenog oštećenja funkcije bubrega do završnog stadija bubrežne bolesti na hemodijalizi geometrijska srednja vrijednost izloženosti prema AUC-u bila u rasponu od 392 do 480 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika bempedoatne kiseline i njezinog metabolita (ESP15228) ispitivana je u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ili blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A ili B) nakon primjene jednokratne doze ($n = 8$ / skupina). U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre srednje vrijednosti C_{max} i AUC bempedoatne kiseline bile su smanjene za 11 % odnosno 22 % u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre te za 14 % odnosno 16 % u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da će to uzrokovati smanjenu djelotvornost. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Bempedoatna kiselina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

Druge posebne populacije

Na farmakokinetiku bempedoatne kiseline nisu utjecali dob, spol ili rasa. Tjelesna težina bila je statistički značajna kovarijata. Najniži kvartil tjelesne težine (< 73 kg) bio je povezan s približno 30 % većom izloženosti. Povećanje izloženosti nije bilo klinički značajno te se ne preporučuje prilagodba doze na temelju tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Standardnom baterijom ispitivanja genotoksičnosti nije utvrđen mutageni ili klastogeni potencijal bempedoatne kiseline. U ispitivanjima cjeloživotne kancerogenosti u glodavaca, bempedoatna kiselina povećala je incidenciju hepatocelularnih tumora i folikularnih tumora štitne žlijezde u mužjaka štakora te hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa. Budući da su to uobičajeni tumori primijećeni u cjeloživotnim biotestovima u glodavaca i da je mehanizam za tumorogenezu posljedica aktivacije receptora kojeg aktivira proliferator peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) alfa specifičnog za glodavce, ne smatra se da ti tumori predstavljaju rizik za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija primijećene su jedino u štakora pri dozi ≥ 30 mg/kg na dan ili pri izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg, a djelomično su se povukle nakon 1-mjesečnog oporavka. Reverzibilne promjene laboratorijskih parametara koje nisu štetne, a ukazuju na navedene učinke na jetru, smanjeni parametri crvenih krvnih stanica i koagulacije te povećanje ureje i kreatinina primijećeni su i u štakora i u majmuna pri dozama koje su se podnosile. Razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) u ispitivanjima kronične toksičnosti iznosila je 10 mg/kg na dan i 60 mg/kg na dan u štakora odnosno majmuna, što odgovara izloženostima nižim odnosno 15 puta većim od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Bempedoatna kiselina nije bila teratogena ili toksična za embrije ili fetuse gravidnih ženki kunića pri dozama do 80 mg/kg na dan ili pri sistemskoj izloženosti 12 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U gravidnih ženki štakora kojima je davana bempedoatna kiselina u dozama od 10, 30 i 60 mg/kg na dan tijekom organogeneze bio je smanjen broj vijabilnih fetusa, a tjelesna težina fetusa bila je smanjena pri dozi

od ≥ 30 mg/kg na dan ili sistemske izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. Primijećena je povećana incidencija fetalnih koštanih promjena (savijena lopatica i rebra) pri svim dozama, pri sistemske izloženosti nižoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, gravidnim ženama štakora davana je doza bempedoatne kiseline od 5, 10, 20 i 30 mg/kg na dan tijekom graviditeta i laktacije, što je imalo štetne maternalne učinke pri dozi ≥ 20 mg/kg na dan, a uzrokovalo je smanjenje broja žive mladunčadi i njihovog preživljenja, smanjenje rasta i učenja te pamćenja kod mladunčadi pri dozi ≥ 10 mg/kg na dan, pri čemu je maternalna izloženost pri dozi od 10 mg/kg na dan manja od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Nisu dostupni podaci o utjecaju lijeka Nilemdo na plodnost ljudi. Davanje bempedoatne kiseline mužjacima i ženama štakora prije parenja i do 7. dana gestacije u ženki uzrokovalo je promjene u cikličnosti estrusa, smanjen broj žutih tijela i implantacija pri dozi ≥ 30 mg/kg na dan bez učinka na plodnost mužjaka ili ženki ili na parametre sperme pri dozi od 60 mg/kg na dan (4 odnosno 9 puta veća sistemska izloženost od one u ljudi pri dozi od 180 mg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza (E460)
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Film ovojnica

djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
makrogol/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/aluminija.
Pakiranja od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.
Perforirani blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/aluminija s jediničnim dozama.
Pakiranja od 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. travnja 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studenoga 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete
bempedoatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
50 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nilemdo 180 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete
bempedoatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi-Sankyo (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete bempedoatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nilemdo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilemdo
3. Kako uzimati Nilemdo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nilemdo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nilemdo i za što se koristi

Što je Nilemdo i kako djeluje

Nilemdo je lijek koji smanjuje razine „lošeg” kolesterola (koji se naziva i „LDL kolesterol”), vrste masnoće u krvi. Time što smanjuje razine lošeg kolesterola, Nilemdo može pridonijeti i smanjenju kardiovaskularnog rizika.

Lijek Nilemdo sadrži djelatnu tvar bempedoatnu kiselinu, koja je neaktivna dok ne dospije u jetru gdje poprima aktivni oblik. Bempedoatna kiselina smanjuje stvaranje kolesterola u jetri i povećava uklanjanje LDL kolesterola iz krvi blokiranjem enzima (ATP citrat liaze) koji je potreban za stvaranje kolesterola.

Za što se Nilemdo koristi

- Za primjenu u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom, a to su bolesti koje uzrokuju visoku razinu kolesterola u krvi. Daje se kao dodatak uz kontroliranu prehranu za snižavanje kolesterola (dijetu).
- Za primjenu u odraslih osoba s visokim razinama kolesterola u krvi koje već imaju kardiovaskularnu bolest ili neke druge bolesti zbog kojih im je povišen rizik od kardiovaskularnih događaja.

Nilemdo se daje:

- ako uzimate statin (kao što je simvastatin, često korišteni lijek za liječenje visokog kolesterola) i ta Vam terapija nije dovoljno snizila LDL kolesterol
- sam ili zajedno s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola kada se terapija statinima ne podnosi ili se ne smije koristiti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilemdo

Nemojte uzimati Nilemdo:

- ako ste alergični na bempedoatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni

- ako uzimate više od 40 mg simvastatina dnevno (drugi lijek koji se upotrebljava za snižavanje kolesterola).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nilemdo:

- ako ste ikada imali giht
- ako imate teške probleme s bubrezima
- ako imate teške probleme s jetrom.

Vaš liječnik može napraviti krvnu pretragu prije nego što počnete uzimati Nilemdo. Svrha je te pretrage provjeriti funkciju Vaše jetre.

Ako uzimate druge lijekove koji se zovu statini (lijekovi za snižavanje kolesterola), odmah se obratite liječniku u slučaju neobjašnjive mišićne boli, osjetljivosti ili slabosti (pogledajte „Drugi lijekovi i Nilemdo“).

U slučaju istodobne primjene lijeka Nilemdo i fibrata, liječnik Vam treba napraviti krvnu pretragu četiri tjedna nakon što ste počeli uzimati Nilemdo, a zatim je periodički ponavljati radi provjere:

- jedne vrste masti (naziva se i trigliceridi) i
- „dobrog“ kolesterola (naziva se i „HDL kolesterol“).

Ako planirate trudnoću, najprije o tome porazgovarajte s liječnikom. Liječnik će Vam reći kako prestati uzimati Nilemdo prije nego što prestanete primjenjivati bilo koji oblik kontracepcije.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Nilemdo djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Nilemdo nije ispitana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Nilemdo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice obavijestite liječnika ako uzimate lijek(ove) s bilo kojom od navedenih djelatnih tvari:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (lijekovi koji se upotrebljavaju za snižavanje kolesterola, poznati pod nazivom statini). Rizik od pojave bolesti mišića može se povećati ako istodobno uzimate statin i Nilemdo. Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju neobjašnjive mišićne boli, osjetljivosti ili slabosti.
- bosentan (upotrebljava se za kontrolu bolesti pod nazivom plućna arterijska hipertenzija)
- fimasartan (upotrebljava se za liječenje visokog krvnog tlaka i zatajenja srca)
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (upotrebljavaju se za liječenje hepatitisa C)
- fenofibrat ili drugi fibrati (upotrebljavaju se za snižavanje kolesterola).

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, planirate trudnoću ili mislite da biste mogli biti trudni jer postoji mogućnost da bi mogao naštetiti plodu. Ako zatrudnite za vrijeme terapije ovim lijekom, odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Nilemdo.

• Trudnoća

Prije početka liječenja morate biti sigurni da niste trudni i da primjenjujete učinkovitu metodu kontracepcije, prema preporuci svojega liječnika. Ako uzimate kontracepcijske pilule i dobijete proljev ili povraćate dulje od 2 dana, morate prijeći na zamjensku metodu kontrole začeća (npr. prezervativi, dijafragma) i koristiti je još 7 dana po povlačenju simptoma.

Ako nakon početka terapije lijekom Nilemdo odlučite da želite zatrudnjeti, obavijestite svojega liječnika jer će Vašu terapiju biti potrebno promijeniti.

- **Dojenje**
Ako dojite, potražite savjet liječnika prije nego što uzmete ovaj lijek jer Nilemdo može prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nilemdo ne utječe ili malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Nilemdo sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Nilemdo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta jedanput dnevno.

Progutajte cijelu tabletu s hranom ili između obroka.

Ako uzmete više lijeka Nilemdo nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Nilemdo

Ako ste zaboravili:

- uzeti dozu i to primijetite kasnije tijekom dana, uzmite dozu koju ste propustili, a sljedeću dozu uzmite drugi dan u uobičajeno vrijeme
- uzeti dozu prethodnog dana, uzmite tabletu u uobičajeno vrijeme i nemojte nadoknađivati dozu koju ste zaboravili.

Ako prestanete uzimati Nilemdo

Nemojte prestati uzimati Nilemdo bez dopuštenja liječnika jer bi Vam se kolesterol opet mogao povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- pad broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- povećane razine mokraćne kiseline u krvi, giht
- bol u ramenima, nogama ili rukama
- rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na poremećaj jetre
- smanjena brzina glomerularne filtracije (pokazatelj koliko Vam dobro rade bubrezi).

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- smanjen hemoglobin (protein u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik)
- povišen kreatinin i ureja u krvi (laboratorijske pretrage bubrežne funkcije)
- smanjenje tjelesne težine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nilemdo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nilemdo sadrži

- Djelatna tvar je bempedoatna kiselina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.
- Drugi sastojci su:
 - laktoza hidrat (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nilemdo sadrži laktozu i natrij”)
 - mikrokristalična celuloza (E460)
 - natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nilemdo sadrži laktozu i natrij”)
 - hidroksipropilceluloza (E463)
 - magnezijev stearat (E470b)
 - silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
 - djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), makrogol/PEG (E1521).

Kako Nilemdo izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete bijele su do prljavo bijele boje, ovalnog oblika s utisnutom oznakom „180” s jedne strane te „ESP” s druge. Dimenzije tableta: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo dolazi u plastičnim/aluminijskim blisterima u kutijama od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

Proizvođač

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.