

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nilemdo 180 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg kwasu bempediowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 180 mg zawiera 28,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Biała lub biaława, owalna tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm z wytłoczonym napisem „180” po jednej stronie i „ESP” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4) lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Choroby układu krążenia

Produkt leczniczy Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie działań korygujących inne czynniki ryzyka:

- u pacjentów otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny z ezetymibem lub bez ezetymibu, lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Wyniki badania odnoszące się do wpływu na stężenie LDL-C, zdarzenia sercowo-naczyniowe i badane populacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Nilemdo to jedna tabletka powlekana 180 mg raz na dobę.

Jednoczesne leczenie symwastatyną

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Nilemdo i symwastatyny dawka symwastatyny powinna być ograniczona do 20 mg na dobę (albo do 40 mg na dobę u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty w przypadku mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem; patrz punkty 4.4 i 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (definiowanymi jako szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] wynoszący <30 ml/min/1,73 m²); nie badano pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) poddawanych dializoterapii. U takich pacjentów niezbędne może być dodatkowe kontrolowanie działań niepożądanych po podaniu produktu leczniczego Nilemdo (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik A lub B w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Nie są dostępne dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nilemdo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalne ryzyko miopatii w przypadku jednoczesnego stosowania ze statynami

Kwas bempediowy zwiększa stężenie statyn w osoczu (patrz punkt 4.5). Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Nilemdo jako leczenie wspomagające oprócz statyny należy kontrolować pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek statyn. Statyny sporadycznie wywołują miopatię. W rzadkich przypadkach miopatia może mieć postać rhabdomyolizy przebiegającej z ostrą niewydolnością nerek wtórną do mioglobinurii i prowadzić do zgonu. Wszystkich pacjentów stosujących produkt leczniczy Nilemdo w skojarzeniu ze statyną należy poinformować o potencjalnie zwiększonym ryzyku wystąpienia miopatii i poinstruować o konieczności natychmiastowego zgłaszania przypadków niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. W przypadku wystąpienia takich objawów w trakcie stosowania przez pacjenta produktu leczniczego Nilemdo i statyny należy rozważyć, z jednoczesnym bardzo dokładnym kontrolowaniem stężeń lipidów i występowania działań niepożądanych, zmniejszenie maksymalnej dawki tej samej statyny, włączenie innej statyny albo przerwanie leczenia produktem leczniczym Nilemdo i rozpoczęcie leczenia innym produktem obniżającym stężenie lipidów. W przypadku potwierdzenia wystąpienia miopatii na podstawie aktywności kinazy kreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CPK) $>10 \times$ górna granica normy (GGN) należy bezzwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Nilemdo i statyną, którą pacjent stosuje.

W przypadku leczenia kwasem bempediowym i podstawowego leczenia symwastatyną w dawce 40 mg rzadko zgłaszano występowanie zapalenia mięśni z towarzyszącą aktywnością CPK $>10 \times$ GGN. Jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg i produktu leczniczego Nilemdo jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy

Kwas bempediowy może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ponieważ hamuje działanie transportera OAT2 w kanalikach nerkowych i może spowodować lub nasilać hiperurykemię oraz spowodować dnę moczanową u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie albo predysponowanych do jej wystąpienia (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia hiperurykemii z towarzyszącymi objawami dny moczanowej należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nilemdo.

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych po podaniu kwasu bempediowego obserwowano zwiększenie ($>3 \times$ GGN) aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Takie zwiększenie aktywności przebiegało bezobjawowo i nie towarzyszyły mu zwiększenie ($\geq 2 \times$ GGN) stężenia bilirubiny ani cholestaza, a aktywność powracała do wartości wyjściowych w trakcie dalszego leczenia lub po jego przerwaniu. W momencie włączenia leczenia należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nilemdo, jeśli utrzymuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz do $>3 \times$ GGN (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie ze stosowaniem kwasu bempediowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (definiowanymi jako eGFR wynoszący <30 ml/min/1,73 m²) jest ograniczone; nie badano pacjentów z ESRD poddawanych dializoterapii (patrz punkt 5.2). U takich pacjentów niezbędne może być dodatkowe kontrolowanie działań niepożądanych po podaniu produktu leczniczego Nilemdo.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano pacjentów z ciężkimi (wynik C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Pacjentkom planującym zajście w ciążę należy zalecić przerwanie stosowania produktu leczniczego Nilemdo przed przerwaniem stosowania środków antykoncepcyjnych.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Nilemdo zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną 180 mg (dawka dobową), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas bempediowy

Interakcje leków zależne od transportera

Badania interakcji leków w warunkach *in vitro* wskazują, że kwas bempediowy, a także jego aktywny metabolit i postać glukuronidu nie są substratami najczęściej badanych transporterów leku – z wyjątkiem glukuronidu kwasu bempediowego, który jest substratem transportera OAT3.

Probenecyd

W celu oceny potencjalnego wpływu inhibitorów sprzęgania z glukuronianem na farmakokinetykę kwasu bempediowego badano probenecyd, który należy do grupy takich inhibitorów. Podanie 180 mg kwasu bempediowego po osiągnięciu stanu stacjonarnego probenecydu powodowało 1,7-krotny wzrost pola powierzchni pod krzywą (AUC) kwasu bempediowego i 1,9-krotny wzrost wartości AUC aktywnego metabolitu kwasu bempediowego (ESP15228). Taki wzrost wartości nie ma znaczenia klinicznego ani nie wpływa na wielkość zalecanej dawki.

Wpływ kwasu bempediowego na inne produkty lecznicze

Statyny

W ramach badań klinicznych oceniano interakcje między kwasem bempediowym w dawce 180 mg a symwastatyną w dawce 40 mg, atorwastatyną w dawce 80 mg, prawastatyną w dawce 80 mg oraz rozuwastatyną w dawce 40 mg. Podanie pojedynczej dawki 40 mg symwastatyny po osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu 180 mg kwasu bempediowego powodowało 2-krotny wzrost ekspozycji na postać kwasową symwastatyny. Jednoczesne stosowanie atorwastatyny, prawastatyny i rozuwastatyny (podawanych jednorazowo) oraz kwasu bempediowego w dawce 180 mg powodowało 1,4–1,5-krotne zwiększenie wartości AUC tych statyn lub ich głównych metabolitów. Wyraźniejsze zwiększenie wartości obserwowano po podaniu tych statyn i ponadterapeutycznej dawki 240 mg kwasu bempediowego (patrz punkt 4.4).

Interakcje leków zależne od transportera

Kwas bempediowy i jego glukuronid w stężeniach występujących w praktyce klinicznej są słabymi inhibitorami OATP1B1 i OATP1B3. Jednoczesne podawanie kwasu bempediowego i produktów leczniczych będących substratami OATP1B1 lub OATP1B3 (np. bozentanu, fimasartanu, asunaprewiru, glekaprewiru, grazoprewiru, woksylaprewiru i statyn, takich jak atorwastatyna,

prawastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, rozuwastatyna i symwastatyna; patrz punkt 4.4) może prowadzić do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Kwas bempediowy hamuje w warunkach *in vitro* transporter OAT2 – mechanizm ten może odpowiadać za niewielki wzrost stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy (patrz punkt 4.8). Inhibicja transportera OAT2 przez kwas bempediowy może także potencjalnie zwiększać stężenia produktów leczniczych będących substratami OAT2 w osoczu. Kwas bempediowy w stężeniu występującym w praktyce klinicznej może być też słabym inhibitorem OAT3

Ezetymib

Wartości AUC oraz C_{max} dla ezetymibu całkowitego (ezetymibu i glukuronidu ezetymibu) oraz glukuronidu ezetymibu wzrastały odpowiednio około 1,6- i 1,8-krotnie po podaniu pojedynczej dawki ezetymibu po uzyskaniu stanu stacjonarnego kwasu bempediowego. Wzrost ten prawdopodobnie wynika z inhibicji OATP1B1 przez kwas bempediowy, co powoduje zmniejszony wychwyty przez wątrobę, a w konsekwencji zmniejszoną eliminację glukuronidu ezetymibu. Wzrost wartości AUC i C_{max} dla ezetymibu był mniejszy niż 20%. Takie podwyższenie nie ma znaczenia klinicznego i nie wpływa na zalecenia dotyczące dawkowania.

Inne badane interakcje

Kwas bempediowy nie wpływał na farmakokinetykę ani farmakodynamikę metforminy ani na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretysteron i etynyloestradiol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Nilemdo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kwasu bempediowego u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ponieważ kwas bempediowy zmniejsza syntezę cholesterolu i może zmniejszać syntezę innych pochodnych cholesterolu, które są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, produkt leczniczy Nilemdo może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest stosowany przez kobiety w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nilemdo należy przerwać przed poczęciem dziecka albo natychmiast po stwierdzeniu ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas bempediowy/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych kobiety stosujące produkt leczniczy Nilemdo nie powinny karmić niemowląt piersią. Produkt leczniczy Nilemdo jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Nilemdo na płodność u ludzi. Na podstawie badań klinicznych na zwierzętach nie oczekuje się, że produkt leczniczy Nilemdo wpływa na reprodukcję i płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nilemdo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa kwasu bempediowego został przebadany w 4 badaniach fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących hiperlipidemii pierwotnej (N = 3621) z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny (dwa badania; n = 3008) oraz pacjentów otrzymujących niską dawkę statyny bądź nieotrzymujących jej wcale (dwa badania; n = 613). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwasu bempediowego w trakcie kluczowych badań były hiperurykemia (3,8%), ból kończyn (3,1%), niedokrwistość (2,5%) oraz dna moczanowa (1,4%). Leczenie na skutek kurczów mięśni (0,7% vs. 0,3%), biegunki (0,5% vs. <0,1%), bólu kończyn (0,4% vs. 0%) i nudności (0,3% vs. 0,2%) częściej przerywali pacjenci stosujący kwas bempediowy niż placebo, choć różnice między grupami kwasu bempediowego i placebo nie były istotne. Profil bezpieczeństwa w badaniu skutków sercowo-naczyniowych (CLEAR Outcomes; N = 13 965) był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 1 zebrano działania niepożądane kwasu bempediowego w oparciu o wskaźniki częstości wystąpienia zdarzenia, uzyskane z badań fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej i wskaźniki częstości wystąpienia zdarzenia skorygowane o ekspozycję uzyskane z badania CLEAR Outcomes, z podziałem wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dna moczanowa	Często
	Hiperurykemia ^a	Często
	Zmniejszenie masy ciała ^b	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Podwyższone wartości wyników badań czynnościowych wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często

a. Hiperurykemia odnosi się do hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

b. (Badanie CLEAR Outcomes) Zmniejszenie masy ciała obserwowano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², ze zmniejszeniem masy ciała o średnio -2,28 kg w miesiącu 36. Średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło $\leq 0,5$ kg u pacjentów z wyjściowym BMI od 25 do < 30 kg/m². Kwas bempediowy nie był związany ze średnią zmianą masy ciała u pacjentów z wyjściowym BMI < 25 kg/m².

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Po podaniu kwasu bempediowego obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i (lub) ALAT) w surowicy. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej częstość występowania takiego zwiększenia ($\geq 3 \times$ GGN) aktywności aminotransferaz wątrobowych wynosiła 0,7% u pacjentów otrzymujących kwas bempediowy oraz 0,3% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu CLEAR Outcomes częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 3 \times$ GGN również była wyższa u pacjentów otrzymujących kwas bempediowy (1,6%) niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (1,0%). Zwiększenie aktywności aminotransferaz nie wiązało się jednak z innymi oznakami zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy

W badaniach klinicznych z użyciem kwasu bempediowego obserwowano zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy prawdopodobnie związane z inhibicją transportera OAT2 w kanalikach nerkowych (patrz punkt 4.5). W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego w 12. tygodniu obserwowano średni wzrost stężenia kwasu moczowego o 47,6 $\mu\text{mol/l}$ (0,8 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy zwykle występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a stężenie wracało do wartości prawidłowej po przerwaniu leczenia. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej dnę moczanową zgłaszano u 1,4% pacjentów leczonych kwasem

bempediowym i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego średnie zwiększenie stężenia kwasu moczowego o 47,6 $\mu\text{mol/l}$ (0,8 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi obserwowano w 3. miesiącu, a dnę moczanową również zgłaszano częściej u pacjentów leczonych kwasem bempediowym (3,1%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (2,1%). W przypadku pacjentów z obydwu grup leczenia, u których zgłaszano dnę moczanową, bardziej prawdopodobne było, że dna moczanowa występowała w ich wywiadzie i (lub) stężenie wyjściowe kwasu moczowego przekraczało GGN.

Wpływ na stężenie kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi

Wykazano, że kwas bempediowy zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego w 12. tygodniu obserwowano średni wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 4,4 $\mu\text{mol/l}$ (0,05 mg/dl) i średni wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi o 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi zwykle występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, po czym ulegało stabilizacji, a stężenie wracało do wartości prawidłowych po przerwaniu leczenia. Podobne średnie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (5,8 $\mu\text{mol/l}$ [0,066 mg/dl]) i średni wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) obserwowano w badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego.

Obserwowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy może być związany z inhibicją wydzielania kreatyniny zależnego od transportera OAT2 w kanalikach nerkowych przez kwas bempediowy (patrz punkt 4.5), będącą interakcją między lekiem a substratem endogennym. Taki wzrost prawdopodobnie nie wskazuje na pogorszenie czynności nerek. Należy uwzględnić występowanie takiego wpływu w interpretacji zmian w szacunkowym klirensie kreatyniny u pacjentów stosujących produkt leczniczy Nilemdo, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których choroby lub przyjmowane produkty lecznicze wymagają monitorowania szacunkowego klirensu kreatyniny.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

W badaniach klinicznych z użyciem kwasu bempediowego obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej zmniejszenie stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej wynoszące ≥ 20 g/l i < dolnej granicy normy (DGN) obserwowano u 4,6% pacjentów w grupie kwasu bempediowego w porównaniu z 1,9% pacjentów w grupie placebo. Zgłaszana częstość występowania zmniejszenia stężenia hemoglobiny przekraczającego 50 g/l i < DGN była zbliżona w grupach kwasu bempediowego i placebo (odpowiednio 0,2% i 0,2%). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny zwykle występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a stężenie wracało do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia. Wśród pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny u 1,4% pacjentów w grupie kwasu bempediowego i 0,4% w grupie placebo występowały stężenia hemoglobiny poniżej DGN w czasie leczenia. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej u 2,5% pacjentów leczonych kwasem bempediowym i 1,6% pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano niedokrwistość. Podobne zmniejszenie stężenia hemoglobiny zgłaszano w badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego, a niedokrwistość również zgłaszano częściej u pacjentów leczonych kwasem bempediowym (4,7%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,9%).

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 3621 pacjentów leczonych kwasem bempediowym w badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej 2098 (58%) pacjentów miało >65 lat. W badaniu CLEAR Outcomes 4141 (59%) pacjentów leczonych kwasem bempediowym miało ≥ 65 lat, natomiast 1066 (15%) pacjentów

leczonych kwasem bempediowym miało ≥ 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania między osobami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 240 mg na dobę (1,3-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki), nie zaobserwowano działań toksycznych ograniczających dawkę.

W badaniach na zwierzętach przy ekspozycjach nawet 14-krotnie większych od tych u pacjentów leczonych kwasem bempediowym w dawce 180 mg raz na dobę nie zaobserwowano występowania zdarzeń niepożądanych.

Nie istnieje swoiste leczenie na wypadek przedawkowania produktu leczniczego Nilemdo. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX15

Mechanizm działania

Kwas bempediowy jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej (ang. *adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) obniżającym stężenie cholesterolu we frakcji lipoproteiny niskiej gęstości (LDL-C) przez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. ACL jest enzymem występującym w szlaku biosyntezy cholesterolu przed reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Kwas bempediowy wymaga aktywacji przez koenzym A (CoA) z udziałem syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA 1 (ACSVL1) i ulega przekształceniu w ETC-1002-CoA. ACSVL1 ulega ekspresji przede wszystkim w wątrobie, a nie w mięśniach szkieletowych. Inhibicja działania ACL przez ETC-1002-CoA powoduje zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie i obniża stężenie LDL-C we krwi przez zwiększenie aktywności receptorów lipoproteiny małej gęstości. Ponadto inhibicja ACL przez ETC-1002-CoA powoduje jednoczesną supresję biosyntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie kwasu bempediowego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi stężenie lipidów obniża stężenie LDL-C, cholesterolu poza frakcją lipoproteiny dużej gęstości (nie-HDL-C), apolipoproteiny B (apo B), cholesterolu całkowitego (TC) i białka C-reaktywnego (CRP) u pacjentów z hipercholesterolemią albo dyslipidemią mieszaną.

Ponieważ pacjenci z cukrzycą są narażeni na większe ryzyko wystąpienia miażdżycowej choroby układu krążenia, byli oni włączani do badań klinicznych kwasu bempediowego. W podgrupie pacjentów z cukrzycą zaobserwowano niższe w porównaniu z placebo stężenia HbA1c (średnio o 0,2%). W przypadku pacjentów niechorujących na cukrzycę nie zaobserwowano różnic w stężeniach

HbA1c pomiędzy kwasem bempediowym a placebo; nie obserwowano też różnic w częstotliwości występowania hipoglikemii.

Elektrofizjologia serca

Kwas bempediowy w dawce 240 mg (1,3 razy większej od zatwierdzonej zalecanej dawki) nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej

Skuteczność produktu leczniczego Nilemdo zbadano w czterech wielośrodkowych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej kontrolowanych placebo z udziałem 3623 dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną, z których 2425 pacjentów zostało przydzielonych losowo do otrzymywania kwasu bempediowego. Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas bempediowy w dawce 180 mg lub placebo doustnie raz na dobę. W dwóch badaniach pacjenci przyjmowali leczenie podstawowe modyfikujące stężenie lipidów obejmujące maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi terapiami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez nich. Dwa badania obejmowały pacjentów z udokumentowaną nietolerancją statyn. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności we wszystkich badaniach fazy III był średni procentowy spadek LDL-C w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo.

Leczenie skojarzone ze statynami

Badanie CLEAR Wisdom (1002-047) było wielośrodkowym, randomizowanym, 52-tygodniowym badaniem fazy III dotyczącym hiperlipidemii pierwotnej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo, obejmującym pacjentów z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną. Skuteczność produktu leczniczego Nilemdo oceniano w 12. tygodniu. W badaniu wzięło udział 779 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kwas bempediowy (n = 522) albo placebo (n = 257) jako dodatek do leczenia obniżającego stężenie lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce. Leczenie obniżające stężenie lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce definiowano jako maksymalną tolerowaną dawkę statyny (w tym statynę dawkowaną w schemacie innym niż raz na dobę i bardzo małe dawki statyny lub niestosowanie statyny) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów. Z udziału w badaniu wyłączeni byli pacjenci leczeni symwastatyną w dawce 40 mg/dobę albo większej.

Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 64 lata (zakres: 28–91 lat), 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, 36% pacjentów stanowiły kobiety, 94% pacjentów było rasy białej, 5% – czarnej, a 1% – azjatyckiej. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). W momencie randomizacji 91% pacjentów przyjmowało statyny, a 53% stosowało leczenie statynami o wysokiej intensywności. Kwas bempediowy w porównaniu z placebo istotnie zmniejszył stężenie LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia ($p < 0,001$). Kwas bempediowy powodował też istotne obniżenie stężenia nie-HDL-C, apo B oraz TC.

Badanie CLEAR Harmony (1002-040) było wielośrodkowym, randomizowanym, 52-tygodniowym badaniem fazy III dotyczącym hiperlipidemii pierwotnej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu bempediowego u pacjentów z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną. Skuteczność produktu leczniczego Nilemdo oceniano w 12. tygodniu. W badaniu wzięło udział 2230 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kwas bempediowy (n = 1488) albo placebo (n = 742) jako dodatek do leczenia obniżającego stężenie lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce. Leczenie obniżające stężenie lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce definiowano jako maksymalną tolerowaną dawkę statyny (w tym statynę dawkowaną w schemacie innym niż raz na dobę i bardzo małe dawki statyny) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów. Z udziału w badaniu wyłączeni byli pacjenci leczeni symwastatyną w dawce 40 mg na dobę albo większej oraz pacjenci otrzymujący inhibitory PCSK9.

Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 66 lat (zakres: 24–88 lat), 61% pacjentów miało ≥ 65 lat, 27% pacjentów stanowiły kobiety, 96% pacjentów było rasy białej, 3% – czarnej, a 1% – azjatyckiej. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). W momencie randomizacji wszyscy pacjenci przyjmowali statyny, a 50% stosowało leczenie statynami o wysokiej intensywności. Kwas bempediowy w porównaniu z placebo istotnie zmniejszył stężenie LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia ($p < 0,001$). Znacznie większy odsetek pacjentów osiągnął w 12. tygodniu stężenie LDL-C wynoszące $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) w grupie kwasu bempediowego niż w grupie placebo (32% vs. 9%, $p < 0,001$); kwas bempediowy w porównaniu z placebo istotnie zmniejszył także stężenie nie-HDL-C, apo B oraz TC (patrz tabela 2).

Tabela 2. Wpływ leczenia produktem leczniczym Nilemdo w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną – średnia zmiana procentowa w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia

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

apo B – apolipoproteina B; HDL-C – cholesterol we frakcji lipoproteiny dużej gęstości; LDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej małej gęstości; LS – najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity.

Leczenie podstawowe statynami (1002-047): atorwastatyną, symwastatyną, rozuwastatyną, prawastatyną, fluwastatyną, pitawastatyną i lowastatyną.

Leczenie podstawowe statynami (1002-040): atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną.

a. Zmianę procentową w stosunku do wartości wyjściowej analizowano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), z leczeniem i warstwami randomizacji jako czynnikami i wyjściowymi stężeniami lipidów jako zmienną towarzyszącą.

Pacjenci z nietolerancją statyny

Badanie CLEAR Tranquility (1002-048) było 12-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniem fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej oceniającym skuteczność produktu leczniczego Nilemdo w porównaniu z placebo w zakresie obniżania stężenia LDL-C po włączeniu dodatkowo do leczenia ezetyminy u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C i nietolerancją statyny w wywiadzie, którzy nie tolerowali dawki statyny większej od najmniejszej zatwierdzonej dawki początkowej. W badaniu uczestniczyło 269 pacjentów zrandomizowanych w stosunku 2:1 do otrzymywania kwasu bempediowego (n = 181) albo placebo (n = 88) jako leczenia dodatkowego do ezetyminy w dawce 10 mg na dobę, podawanych przez 12 tygodni.

Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 64 lata (zakres: 30–86 lat), 55% pacjentów miało ≥ 65 lat, 61% pacjentów stanowiły kobiety, 89% pacjentów było rasy białej, 8% – czarnej, 2% – azjatyckiej, a 1% stanowili pacjenci innej rasy. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). W momencie randomizacji 33% pacjentów z grupy kwasu bempediowego i 28% pacjentów z grupy placebo stosowało statynę w dawce mniejszej od najmniejszej zatwierdzonej dawki albo równej najmniejszej zatwierdzonej dawce. Kwas bempediowy istotnie zmniejszył, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, wartości stężenia LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia ($p < 0,001$). Kwas bempediowy powodował też istotne zmniejszenie wartości stężenia nie-HDL-C, apo B oraz TC (patrz tabela 3).

Badanie CLEAR Serenity (1002-046) było wielośrodkowym, randomizowanym, 24-tygodniowym badaniem fazy III dotyczącym hiperlipidemii pierwotnej prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo, oceniającym skuteczność produktu leczniczego Nilemdo w porównaniu z placebo u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C i nietolerancją statyny lub nietolerancją dwóch lub więcej statyn, jednej w najmniejszej dawce. Pacjenci tolerujący dawkę mniejszą niż zatwierdzona dawka początkowa statyny mogli pozostać przy takiej dawce w trakcie badania. Skuteczność kwasu bempediowego oceniano w 12. tygodniu. W badaniu wzięło udział 345 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kwas bempediowy (n = 234) albo placebo (n = 111) przez 24 tygodnie. W momencie randomizacji 8% pacjentów z grupy kwasu bempediowego i 10% pacjentów z grupy placebo stosowało statynę w dawce mniejszej od najmniejszej zatwierdzonej dawki, a 36% pacjentów z grupy kwasu bempediowego i 30% pacjentów z grupy placebo otrzymywało inne niż statyny terapie modyfikujące stężenie lipidów.

Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 65 lat (zakres: 26–88 lat), 58% pacjentów miało ≥ 65 lat, 56% pacjentów stanowiły kobiety, 89% pacjentów było rasy białej, 8% – czarnej, 2% – azjatyckiej, a 1% stanowili pacjenci innej rasy. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Kwas bempediowy w porównaniu z placebo istotnie zmniejszył stężenie LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia ($p < 0,001$). Kwas bempediowy powodował też istotne zmniejszenie stężenia nie-HDL-C, apo B oraz TC (patrz tabela 3).

Leczenie nieobejmujące terapii modyfikujących stężenie lipidów

W badaniu CLEAR Serenity (1002-046), 133 pacjentów w grupie kwasu bempediowego i 67 pacjentów w grupie placebo nie otrzymywało żadnego podstawowego leczenia modyfikującego stężenie lipidów. W tej podgrupie kwas bempediowy w porównaniu z placebo istotnie zmniejszył stężenie LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia. Różnica między kwasem bempediowym a placebo pod względem średniej zmiany procentowej stężenia LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia wyniosła -22,1% (CI: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

Tabela 3. Skutki leczenia produktem leczniczym Nilemdo w porównaniu z placebo u pacjentów nietolerujących statyny – średnia zmiana procentowa pomiędzy punktem wyjściowym a 12. tygodniem

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

apo B – apolipoproteina B; HDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej dużej gęstości; LDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej małej gęstości; LS – najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity.

Leczenie podstawowe statynami (1002-048): atorwastatyną, symwastatyną, rozuwastatyną, prawastatyną, lowastatyną. Leczenie podstawowe statynami (1002-046): atorwastatyną, symwastatyną, pitawastatyną, rozuwastatyną, prawastatyną, lowastatyną.

a. Zmianę procentową w stosunku do wartości wyjściowej analizowano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), z leczeniem i warstwami randomizacji jako czynnikami i wyjściowymi stężeniami lipidów jako zmienną towarzyszącą.

We wszystkich czterech badaniach największe obniżenie stężenia LDL-C obserwowano już w 4. tygodniu, a skuteczność utrzymywała się przez cały okres badania. Wyniki te były zgodne we wszystkich badanych podgrupach w każdym z badań, w tym w podgrupach wyodrębnionych pod

względem wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, regionu, cukrzycy w wywiadzie, wyjściowej wartości stężenia LDL-C, wskaźnika masy ciała (BMI), statusu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i leczenia podstawowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym
Badanie CLEAR Outcomes (1002-043) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo, opartym na zdarzeniu, z udziałem 13 970 dorosłych pacjentów z rozpoznąną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, CVD) (70%) lub z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej CVD (30%). Pacjenci z rozpoznąną CVD wykazywali w wywiadzie udokumentowaną chorobę wieńcową, objawową chorobę tętnic obwodowych i (lub) chorobę miażdżycową naczyń mózgowych. Pacjenci bez rozpoznanej CVD byli uznawani za obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia CVD na podstawie spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: (1) cukrzyca (typu 1 lub typu 2) u kobiet w wieku powyżej 65 lat lub mężczyzn w wieku powyżej 60 lat lub (2) wskaźnik w skali ryzyka Reynoldsa >30% lub wskaźnik ryzyka w skali SCORE >7,5% w ciągu 10 lat lub (3) wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych >400 jednostek w skali Agatstona w dowolnym momencie w przeszłości. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Nilemdo w dawce 180 mg na dobę (n = 6992) lub placebo (n = 6978) w monoterapii lub jako uzupełnienie innych podstawowych terapii obniżających stężenie lipidów, które mogły obejmować bardzo małe dawki statyn. Ogółem ponad 95% pacjentów było obserwowanych do zakończenia badania lub zgonu, a mniej niż 1% pacjentów utracono z obserwacji. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 3,4 roku.

Średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 65,5 roku, 48% stanowiły kobiety, 91% osoby rasy białej. Wybrane dodatkowe elementy charakterystyki w punkcie wyjściowym to: nadciśnienie tętnicze (85%), cukrzycę (46%), stan przedcukrzycowy (42%), aktualne palenie tytoniu (22%), eGFR <60 ml/min na 1,73 m² (21%) i średni wskaźnik masy ciała 29,9 kg/m². Średnie stężenie LDL-C w punkcie wyjściowym wynosiło 3,6 mmol/l (139 mg/dl). W punkcie wyjściowym 41% pacjentów przyjmowało co najmniej jedną terapię modyfikującą stężenie lipidów, w tym ezetymib (12%), i bardzo małe dawki statyn (23%).

Produkt leczniczy Nilemdo istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego w postaci poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE-4) obejmujących zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzację wieńcową o 13% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,87; 95% CI: 0,79, 0,96; p = 0,0037); a ryzyko wystąpienia kluczowego drugorzędownego złożonego punktu końcowego MACE-3 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) było istotnie zmniejszone o 15% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,85; 95% CI: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Wynik pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego był ogólnie spójny we wstępnie określonych podgrupach (obejmujących wiek w punkcie wyjściowym, rasę, pochodzenie etniczne, płeć, kategorię LDL-C, stosowanie statyn, stosowanie ezetymibu i cukrzycę). Wpływ produktu leczniczego Nilemdo na poszczególne elementy pierwszorzędownego punktu końcowego obejmował zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem o 27% i zmniejszenie ryzyka rewaskularyzacji wieńcowej o 19% w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zmniejszeniu występowania udaru mózgu niezakończony zgonem i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego i kluczowych drugorzędownych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli 4. Oszacowane metodą Kaplana-Meiera krzywe skumulowanej częstości występowania zdarzeń MACE-4 w ramach pierwszorzędownego punktu końcowego i MACE-3 w ramach drugorzędownego punktu końcowego przedstawiono na rycinach 1 i 2 poniżej. Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE-4 w ramach pierwszorzędownego punktu końcowego rozdziela się przed miesiącem 6.

Ponadto różnica między produktem leczniczym Nilemdo i placebo w średniej procentowej zmianie LDL-C od wartości w punkcie wyjściowym do 6. Miesiąca wynosiła -20% (95% CI: -21%, -19%).

Tabela 4. Wpływ leczenia produktem leczniczym Nilemdo na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

	Nilemdo N=6992	Placebo N=6978	Nilemdo w porównaniu z placebo
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	Współczynnik ryzyka^a (95% CI) wartość <i>p</i>^b
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego			
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Rewaskularyzacja wieńcowa	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Udar mózgu niezakończony zgonem	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem i niezakończony zgonem	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Rewaskularyzacja wieńcowa	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Udar mózgu zakończony zgonem i niezakończony zgonem	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

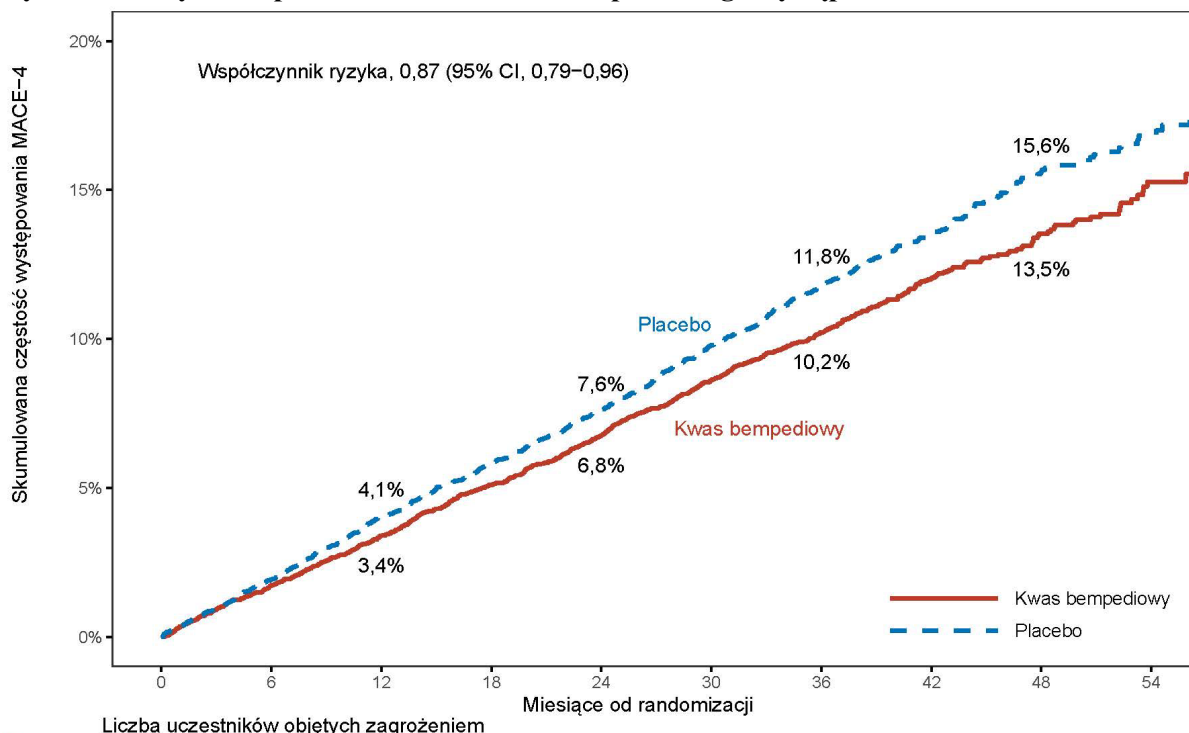
CI = przedział ufności; MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NS = nieistotne

a. Współczynnik ryzyka i odpowiadający mu 95% CI oparto na modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, w którym leczenie uznano za zmienną objaśniającą.

b. Wartość *p* oparto na teście logarytmicznym rang.

Uwaga: w tabeli przedstawiono również czas do pierwszego wystąpienia każdego z elementów MACE; pacjenci mogą być uwzględnieni w więcej niż jednej kategorii.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia MACE-4



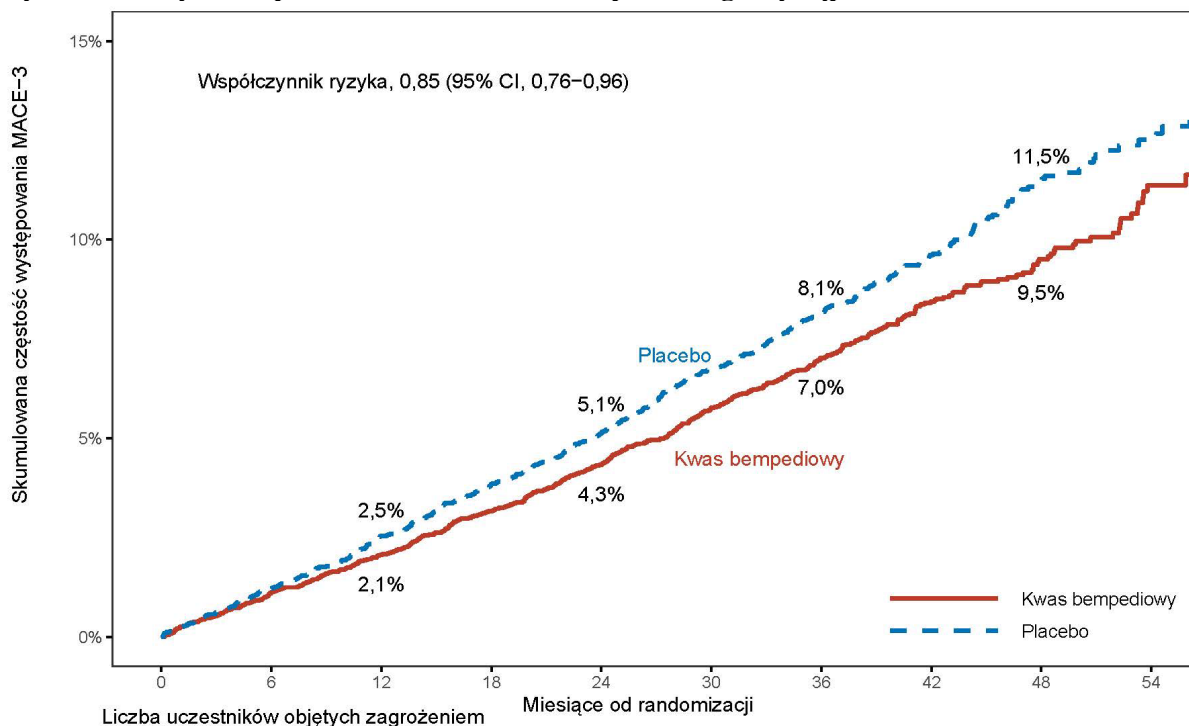
Liczba uczestników objętych zagrożeniem

Kwas bempediowy	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe

Uwaga: MACE-4 zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzację wieńcową.

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia MACE-3



Liczba uczestników objętych zagrożeniem

Kwas bempediowy	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe

Uwaga: MACE-3 zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kwasu bempediowego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 4 do mniej niż 18 lat w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dane farmakokinetyczne wskazują, że kwas bempediowy po podaniu jako produkt leczniczy Nilemdo 180 mg tabletki jest wchłaniany, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi 3,5 godziny. Jeśli nie podano inaczej, to parametry farmakokinetyki kwasu bempediowego wyrażono jako średnią (odchylenie standardowe [SD]). Kwas bempediowy może być uznany za prolek, który ulega wewnątrzkomórkowej aktywacji przez ACSVL1 i przekształceniu do ETC-1002-CoA. Wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym po podaniu wielokrotnych dawek pacjentom z hipercholesterolemią wynosiły odpowiednio 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ oraz 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Parametry farmakokinetyczne kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym były zasadniczo liniowe w zakresie 120–220 mg. Nie zaobserwowano zależności od czasu zmian w farmakokinetyce kwasu bempediowego po wielokrotnym podaniu zalecanej dawki, a stan stacjonarny kwasu bempediowego osiągnięto po 7 dniach. Średni współczynnik kumulacji kwasu bempediowego był około 2,3-krotny.

Jednoczesne spożycie posiłku nie miało wpływu na biodostępność po doustnym podaniu kwasu bempediowego jako produktu leczniczego Nilemdo 180 mg tabletki. Pokarm spowalnia tempo wchłaniania kwasu bempediowego; stała szybkości wchłaniania z pokarmem wynosi 0,32/h.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V/F) kwasu bempediowego wynosiła 18 l. Stopień związania kwasu bempediowego, jego glukuronidu i jego aktywnego metabolitu ESP15228 z białkami osocza wynosił odpowiednio 99,3%, 98,8% oraz 99,2%. Kwas bempediowy nie przechodzi do erytrocytów.

Metabolizm

Badania interakcji metabolicznych w warunkach *in vitro* wskazują, że kwas bempediowy, a także jego aktywny metabolit i postać glukuronidu nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 oraz nie powodują ich inhibicji ani indukcji.

Eliminacja kwasu bempediowego zachodzi przede wszystkim przez metabolizm do glukuronidu acylowego. Kwas bempediowy ulega też odwracalnemu przekształceniu do aktywnego metabolitu (ESP15228) dzięki obserwowanej w warunkach *in vitro* aktywności aldo-keto reduktaz wątroby człowieka. Średni stosunek wartości AUC metabolitu/leku macierzystego w osoczu w przypadku ESP15228 po podaniu dawki wielokrotnej wyniósł 18% i nie zmieniał się z czasem. Oba związki ulegają przekształceniu w warunkach *in vitro* przez UGT2B7 do nieaktywnych form sprzężonych z glukuronianem. Kwas bempediowy, ESP15228 i ich formy sprzężone wykrywano w osoczu, z czego większość (46%) AUC_{0-48h} stanowił kwas bempediowy, a następnie (30%) jego metabolit: glukuronid. ESP15228 i jego metabolit glukuronid stanowiły odpowiednio 10% i 11% w AUC_{0-48h} w osoczu.

Wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym równoważnego aktywnego metabolitu (ESP15228) kwasu bempediowego u pacjentów z hipercholesterolemią wynosiły odpowiednio 3,0 (1,4) $\mu\text{g/ml}$ oraz 54,1 (26,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej i właściwości farmakokinetycznych ESP15228 najprawdopodobniej w niewielkim stopniu przyczynia się do całkowitej aktywności klinicznej kwasu bempediowego.

Eliminacja

Klirens (CL/F) kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym określony na podstawie analizy populacyjnej PK u pacjentów z hipercholesterolemią wynosił 12,1 ml/min po podawaniu raz na dobę; klirens nerkowy niezmienionego kwasu bempediowego stanowił mniej niż 2% klirensu całkowitego. Średni (SD) okres półtrwania kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym u ludzi wynosił 19 (10) godzin.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 240 mg kwasu bempediowego (1,3-krotnie większej od zatwierdzonej zalecanej dawki) odzysk w moczu wynosił 62,1% całkowitej dawki (kwasu bempediowego i jego metabolitu) – głównie w postaci kwasu bempediowego i kwasu bempediowego sprzężonego z glukuronianem. Odzysk w stolcu wynosił 25,4%. Mniej niż 5% podanej dawki ulegało eliminacji w postaci niezmienionej (jako kwas bempediowy) w stolcu i moczu łącznie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę kwasu bempediowego oceniano na podstawie zbiorczej analizy populacyjnej PK ze wszystkich badań klinicznych (n = 2261) w celu określenia wpływu czynności nerek na wartość AUC w stanie stacjonarnym kwasu bempediowego, a także na podstawie danych z badania farmakokinetyki z podaniem pojedynczej dawki z udziałem osób z niewydolnością nerek różnego stopnia. U pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie wartości ekspozycji na kwas bempediowy były odpowiednio 1,4-krotnie (90% PI: 1,3, 1,4) i 1,9-krotnie (90% PI: 1,7, 2,0) wyższe (patrz punkt 4.4).

Dostępne są jedynie ograniczone dane w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W badaniu z pojedynczą dawką wartość AUC kwasu bempediowego wzrastała 2,4-krotnie u pacjentów (n = 5) z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych kwasu bempediowego nie uczestniczyli pacjenci z ESRD poddawani dializom (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę kwasu bempediowego i jego metabolitu (ESP15228) badano u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby albo łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik A albo B w skali Childa-Pugha) po podaniu pojedynczej dawki (n = 8 na grupę). Średnie wartości C_{max} i AUC kwasu bempediowego malały w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby odpowiednio o 11% i 22% w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i odpowiednio o 14% i 16% w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oczekuje się, by zmniejszało to skuteczność kwasu bempediowego. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Kwas bempediowy nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik C w skali Childa-Pugha).

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć ani rasa nie wpływały na farmakokinetykę kwasu bempediowego. Masa ciała stanowiła istotną statystycznie zmienną towarzyszącą. Masa ciała z najniższego kwartylu (<73 kg) wiązała się z ekspozycją wyższą o około 30%. Zwiększona ekspozycja nie była istotna klinicznie; nie jest konieczne dostosowanie dawki w oparciu o masę ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowym zestawie badań genotoksyczności nie stwierdzono, by kwas bempediowy miał potencjał mutagenny lub klastogenny. W pełnym badaniu działania rakotwórczego u gryzoni kwas

bempediowy powodował zwiększenie zapadalności na raka wątrobowokomórkowego i pęcherzykowego tarczycy u samców szczurów i raka wątrobowokomórkowego u samców myszy. Ponieważ są to nowotwory często obserwowane w dożywotnich testach biologicznych na gryzoniach, a mechanizm powstawania nowotworu wynika z aktywacji swoistych dla gryzoni receptorów PPAR alfa, uznaje się, że występowanie takich nowotworów nie przekłada się na ryzyko dla człowieka.

Tylko w przypadku szczurów zaobserwowano zwiększenie masy wątroby i hipertrofię komórek wątroby. Działania te ustępowały częściowo po miesięcznym okresie zmniejszenia dawki do ≥ 30 mg/kg mc. na dobę (4-krotności ekspozycji u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). U obydwu gatunków gryzoni w przypadku tolerowanych dawek obserwowano odwracalne, niekwalifikowane jako niepożądane zmiany wyników badań laboratoryjnych, wskazujące na występowanie opisanych działań na wątrobę, zmniejszenie liczby erytrocytów i parametrów krzepnięcia oraz zwiększenie stężenia azotu mocznika i kreatyniny. Poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOAEL), w przypadku niepożądanego odpowiedzi w badaniu stosowania długotrwałego, wynosił u szczurów i małp odpowiednio 10 mg/kg mc. na dobę i 60 mg/kg mc. na dobę i wiązał się z ekspozycjami mniejszymi i odpowiadającymi 15-krotności ekspozycji u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg.

Kwas bempediowy nie miał działania teratogennego ani toksycznego na zarodki i płody ciężarnych królików przy stosowaniu w dawkach do 80 mg/kg mc. na dobę (12-krotność ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). U ciężarnych królików, którym w trakcie organogenezy podawano kwas bempediowy w dawkach 10, 30 i 60 mg/kg mc. na dobę, występował zmniejszenie liczby żywych płodów i spadek masy ciała płodu w przypadku dawek ≥ 30 mg/kg mc. na dobę (4-krotność ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). W przypadku wszystkich dawek, przy ekspozycjach poniżej ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg, obserwowano zwiększone występowanie wad szkieletowych płodu (wygięcie łopatki i żeber). W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego, w których kwas bempediowy podawano ciężarnym szczurom w dawce 5, 10, 20 i 30 mg/kg mc. na dobę w okresie ciąży i laktacji, występowały niekorzystne działania u matki (w przypadku dawki ≥ 20 mg/kg mc. na dobę) oraz zmniejszenie liczby żywych osesków, ich przeżywalności, wzrostu, zdolności do nauki i zapamiętywania (w przypadku dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę) przy ekspozycji matek na poziomie 10 mg/kg mc. na dobę, tj. mniejszym niż ekspozycja u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg.

Dane na temat wpływu produktu leczniczego Nilemdo na płodność u ludzi nie są dostępne. Podanie kwasu bempediowego samcom i samicom szczurów przed kryciem i do 7. dnia ciąży u samic powodowało zmiany cyklu rujowego, zmniejszenie liczby ciałek żółtych i zagnieżdżeń w przypadku dawki ≥ 30 mg/kg mc. na dobę; a dawka 60 mg/kg mc. na dobę (odpowiednio 4- i 9-krotnie przewyższająca ekspozycję ogólnoustrojową u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg) nie wpływała na płodność samców i samic ani na parametry nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E470b)
Krzemu dwutlenek, koloidalny, bezwodny (E551)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203)

Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol/PEG (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z poli(chlorku winylu) (PVC)/aluminium.
Opakowania po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 albo 100 tabletek powlekanych.
Perforowane blistry jednodawkowe wykonane z poli(chlorku winylu) (PVC)/aluminium.
Opakowania po 10 × 1, 50 × 1 albo 100 × 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Monachium
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nilemdo 180 mg tabletki powlekane
kwas bempediowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 180 mg kwasu bempediowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

10 tabletek powlekanych

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

90 tabletek powlekanych

98 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

10 × 1 tabletki powlekana

50 × 1 tabletki powlekana

100 × 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Monachium,
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1425/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/007 14 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/008 84 tabletki powlekane
EU/1/20/1425/004 90 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/005 98 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/006 100 tabletek powlekanych
EU/1/20/1425/009 10 × 1 tabletki powlekana
EU/1/20/1425/010 50 × 1 tabletki powlekana
EU/1/20/1425/011 100 × 1 tabletki powlekana

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nilemdo 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nilemdo 180 mg tabletki powlekane
kwas bempediowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nilemdo 180 mg tabletki powlekane kwas bempediowy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nilemdo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nilemdo
3. Jak przyjmować lek Nilemdo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nilemdo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nilemdo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Nilemdo i w jaki sposób działa

Nilemdo to lek obniżający stężenie tzw. złego cholesterolu (cholesterolu LDL), który jest rodzajem tłuszczu obecnym we krwi. Nilemdo może również pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie stężenia „złego” cholesterolu.

Lek Nilemdo zawiera substancję czynną kwas bempediowy, który jest nieaktywny, dopóki nie dostanie się do wątroby, gdzie zostaje przekształcony do postaci czynnej. Kwas bempediowy zmniejsza wytwarzanie cholesterolu w wątrobie i zwiększa usuwanie cholesterolu LDL z krwi przez blokadę enzymu (liazy ATP-cytrynianowej) potrzebnego do produkcji cholesterolu.

W jakim celu stosuje się lek Nilemdo

- Osoby dorosłe z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną, które są chorobami wywołującymi duże stężenie cholesterolu we krwi. Lek jest stosowany w uzupełnieniu do diety obniżającej cholesterol.
- Osoby dorosłe z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi, które chorują już na chorobę sercowo-naczyniową lub u których występują inne schorzenia, zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Lek Nilemdo stosuje się:

- u pacjentów przyjmujących statynę (np. symwastatynę, lek często stosowany w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu), u których stężenie cholesterolu LDL nie ulega wystarczającemu zmniejszeniu;
- jako jedyny lek lub razem z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, kiedy pacjent nie toleruje statyn lub nie może ich przyjmować.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nilemdo

Kiedy nie przyjmować leku Nilemdo

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas bempediowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent przyjmuje symwastatynę (inny lek zmniejszający stężenie cholesterolu) w dawce większej niż 40 mg na dobę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nilemdo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent chorował na dnę moczanową;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy dotyczące nerek;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy dotyczące wątroby.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nilemdo lekarz może zlecić wykonanie badania krwi. Ma to na celu sprawdzenie czynności wątroby u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie podawać leku Nilemdo dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek Nilemdo nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Nilemdo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje lek lub leki zawierające dowolną z poniższych substancji czynnych:

- atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna (stosowane do obniżania stężenia cholesterolu, nazywane statynami); jednoczesne przyjmowanie statyny i leku Nilemdo może zwiększać ryzyko choroby mięśni; należy niezwłocznie poinformować lekarza o występowaniu niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni;
- bozentan (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- fimasartan (stosowany w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca);
- asunaprewir, glekaprewir, grazoprewir, woksylaprewir (stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C).

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Nilemdo, jeśli pacjentka jest w ciąży, zamierza zajść w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży, ponieważ istnieje ryzyko szkodliwego działania leku na nienarodzone dziecko. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania leku Nilemdo, powinna natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem.

- **Ciąża**
Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna upewnić się, że nie jest w ciąży i stosuje skuteczną, zaleconą przez lekarza antykoncepcję. Jeżeli pacjentka stosuje pigułki antykoncepcyjne i wystąpił u niej epizod biegunki lub wymiotów utrzymujących się przez ponad dwa dni, konieczne jest zastosowanie alternatywnej metody antykoncepcji (np. prezerwatyw, kapturka dopochwowego) przez siedem kolejnych dni od momentu ustąpienia objawów.

Jeżeli po rozpoczęciu przyjmowania leku Nilemdo pacjentka zdecyduje się zająć w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza, ponieważ konieczna będzie zmiana leczenia.

- **Karmienie piersią**
Jeśli pacjentka karmi piersią, nie powinna przyjmować leku Nilemdo, ponieważ nie wiadomo, czy lek Nilemdo przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Nilemdo nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Nilemdo zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Nilemdo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę.

Tabletkę należy połykać w całości. Lek można stosować z jedzeniem lub między posiłkami.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nilemdo

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nilemdo

Jeżeli pacjent zorientował się, że:

- nie przyjął dawki leku wcześniej w danym dniu – powinien przyjąć pominiętą dawkę, a kolejnego dnia przyjąć lek o zwykłej porze;
- nie przyjął dawki leku poprzedniego dnia – powinien przyjąć lek o zwyczajowej porze i nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Nilemdo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nilemdo bez omówienia tego z lekarzem, ponieważ stężenie cholesterolu może znów wzrosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane występują z następującą częstością:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość);
- wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi, dna moczanowa;
- ból ramion, nóg lub rąk;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności wątroby;
- zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (wskaźnika prawidłowej czynności nerek).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka występującego w krwinkach czerwonych, przenoszącego tlen);
- zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi (w badaniu laboratoryjnym oceniającym czynność nerek)
- utrata masy ciała.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Nilemdo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

Co zawiera lek Nilemdo

- Substancją czynną leku jest kwas bempediowy. Każda tabletkowa powlekana zawiera 180 mg kwasu bempediowego.
- Pozostałe składniki to:

- laktoza jednowodna (patrz koniec punktu 2, podpunkt „Lek Nilemdo zawiera laktozę i sól”);
- celuloza mikrokrystaliczna (E460);
- karboksymetyloskrobia sodowa (typu A; patrz koniec punktu 2, podpunkt „Lek Nilemdo zawiera laktozę i sól”);
- hydroksypropyloceluloza (E463);
- magnezu stearynian (E470b);
- krzemu dwutlenek, koloidalny, bezwodny (E551);
- alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), makrokol/PEG (E1521).

Jak wygląda lek Nilemdo i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są białe lub białawe, owalne, z wytłoczonym napisem „180” po jednej stronie i „ESP” po drugiej stronie. Wymiary tabletki: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Lek Nilemdo dostarczany jest w blistrach wykonanych z tworzywa sztucznego/aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych albo w blistrach jednostkowych w pudełkach tekturowych po 10 × 1, 50 × 1 lub 100 × 1 tabletki powlekana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Monachium
Niemcy

Wytwórca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.