

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU



1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nilemdo 180 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna 180 mg potahovaná tableta obsahuje 28,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm s vyraženým číslem „180“ na jedné straně a označením „ESP“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nilemdo je indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety:

- v kombinaci se statiny nebo statiny a jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) pomocí maximální tolerované dávky statinu (viz body 4.2, 4.3 a 4.4), nebo
- samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Nilemdo je jedna 180 mg potahovaná tableta denně.

Souběžná léčba simvastatinem

Je-li přípravek Nilemdo podáván souběžně se simvastatinem, dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky) (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Co se týče pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovaná jako odhadovaná míra glomerulární filtrace [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD) na dialýze nebyla léčba zkoumána. U těchto pacientů při podávání přípravku Nilemdo může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třídy A nebo B podle Childa-Pugha) není úprava dávky nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nilemdo u dětí mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety mají být podávány perorálně spolu s jídlem nebo bez něj. Tablety se polykají celé.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů

Kyselina bempedoová zvyšuje koncentraci statinů v plazmě (viz bod 4.5). U pacientů, kterým je přípravek Nilemdo podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s používáním vysokých dávek statinů. Statiny v ojedinělých případech mohou způsobit myopatii. Ve vzácných případech může mít myopatie formu rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin nebo bez něj jako následek myoglobinurie a může vést k úmrtí. Všichni pacienti, kterým je přípravek Nilemdo podáván spolu se statinem, mají být informováni o potenciálním zvýšeném riziku myopatie a mají být instruováni, aby ihned hlásili jakoukoli neobjasněnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost. Pokud se tyto symptomy vyskytnou v době, kdy pacient souběžně podstupuje léčbu přípravkem Nilemdo a statinem, je namísto zvážit podávání nižší maximální dávky daného statinu nebo alternativního statinu nebo ukončení podávání přípravku Nilemdo a zahájení alternativní terapie ke snížení hladiny lipidů, přičemž je zároveň třeba pečlivě monitorovat hladiny lipidů a nežádoucí reakce. Je-li myopatie potvrzena na základě hladiny kreatinfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) > 10 × horní hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN), podávání přípravku Nilemdo a jakéhokoli souběžně užívaného statinu je třeba neprodleně ukončit.

Myositida s hladinou CPK > 10 × ULN byla u léčby kyselinou bempedoovou se základní terapií 40 mg simvastatinu hlášena vzácně. Souběžně s přípravkem Nilemdo se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg (viz body 4.2 a 4.3).

Zvýšení sérové hladiny kyseliny močové

Kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů

s anamnézou dny nebo predispozicí k ní (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Nilemdo má být ukončena, jestliže se u pacienta projeví hyperurikemie doprovázená symptomy dny.

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů

V klinických hodnoceních byla při užívání kyseliny bempedoové hlášena zvýšení hladin jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) $> 3 \times$ ULN. Tato zvýšení byla asymptomatická a nebyla asociována se zvýšením bilirubinu $\geq 2 \times$ ULN ani s cholestázou a při pokračující léčbě i po ukončení léčby se hladina vrátila na výchozí úroveň. Při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem Nilemdo má být ukončena, jestliže zvýšená hladina aminotransferáz $> 3 \times$ ULN přetrvává (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jsou s terapií kyselinou bempedoovou omezené zkušenosti a u pacientů s ESRD na dialýze nebyla léčba zkoumána (viz bod 5.2). U těchto pacientů může být při podávání přípravku Nilemdo vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nebyla léčba zkoumána (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní testy.

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. Pacientky je třeba instruovat, aby ukončily užívání přípravku Nilemdo ještě před zastavením antikoncepčních opatření, jestliže plánují otěhotnět.

Pomocné látky

Přípravek Nilemdo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 180mg potahované tabletě (denní dávce), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na kyselinu bempedoovou

Lékové interakce zprostředkované přenašeči

In vitro studie lékových interakcí naznačují, že kyselina bempedoová, a to ani ve formě svých aktivních metabolitů a glukuronidů, není substrátem běžně známých lékových přenašečů s výjimkou glukuronidu kyseliny bempedoové, který je substrátem OAT3.

Probenecid

Probenecid, inhibitor konjugace glukuronidu, byl zkoumán za účelem vyhodnocení potenciálního účinku těchto inhibitorů na farmakokinetiku kyseliny bempedoové. Podávání 180 mg kyseliny bempedoové spolu s probenecidem v ustáleném stavu vedlo k 1,7násobnému zvýšení plochy pod křivkou (AUC) kyseliny bempedoové a 1,9násobnému zvýšení AUC aktivního metabolitu kyseliny bempedoové (ESP15228). Tato zvýšení nebyla klinicky významná a nemají vliv na doporučené dávkování.

Účinky kyseliny bempedoové na jiné léčivé přípravky

Statiny

Farmakokinetické interakce mezi kyselinou bempedoovou 180 mg a simvastatinem 40 mg, atorvastatinem 80 mg, pravastatinem 80 mg a rosuvastatinem 40 mg byly vyhodnoceny v rámci klinických hodnocení. Podání jednorázové dávky simvastatinu 40 mg s kyselinou bempedoovou 180 mg v ustáleném stavu vedlo k 2násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinu. Při podávání spolu s kyselinou bempedoovou 180 mg bylo zaznamenáno 1,4násobné až 1,5násobné zvýšení AUC atorvastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu (podaných v jednorázových dávkách) a/nebo jejich významných metabolitů. Výraznější zvýšení bylo pozorováno v případech, kdy byly tyto statiny podány spolu se supratherapeutickou dávkou kyseliny bempedoové 240 mg (viz bod 4.4).

Lékové interakce zprostředkované přenašeči

Kyselina bempedoová a její glukuronid v klinicky relevantních koncentracích slabě inhibují OATP1B1 a OATP1B3. Podávání kyseliny bempedoové společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin [viz bod 4.4]) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě.

Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové (viz bod 4.8). Inhibice OAT2 kyselinou bempedoovou může také potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3.

Ezetimib

AUC a C_{max} celkového ezetimibu (ezetimib a jeho glukuronidová forma) a ezetimib-glukuronidu vzrostly přibližně 1,6krát, resp. 1,8krát, pokud byla užitá jednorázová dávka ezetimibu s kyselinou bempedoovou v ustáleném stavu. Toto zvýšení je pravděpodobně způsobeno inhibicí OATP1B1 kyselinou bempedoovou, což má za následek sníženou absorpci v játrech a následně sníženou eliminaci ezetimib-glukuronidu. Zvýšení AUC a C_{max} v případě ezetimibu bylo méně než 20%. Tato zvýšení nejsou klinicky relevantní a neovlivňují doporučení pro dávkování.

Další zkoumané interakce

Kyselina bempedoová neměla žádný účinek na farmakokinetiku ani farmakodynamiku metforminu nebo na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv norethisteronu/ethinylestradiolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Nilemdo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Údaje o podávání kyseliny bempedoové těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie s kyselinou bempedoovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jelikož kyselina bempedoová snižuje syntézu cholesterolu a potenciálně také dalších derivátů cholesterolu potřebných k normálnímu vývoji plodu, při podávání těhotným ženám může přípravek Nilemdo vést k poškození plodu. Podávání přípravku Nilemdo je třeba ukončit ještě před početím nebo jakmile je těhotenství rozpoznáno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se kyselina bempedoová / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům by ženy užívající přípravek Nilemdo neměly kojit své dítě. Podávání přípravku Nilemdo je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Nilemdo na lidskou fertilitu. Na základě studií na zvířatech se nepředpokládá, že by přípravek Nilemdo měl účinek na reprodukci či fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nilemdo má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil kyseliny bempedoové byl zkoumán ve čtyřech kontrolovaných klinických studiích fáze III (n=3 621) zahrnujících pacienty s hypercholesterolemií při podávání maximální tolerované dávky statinu (2 studie; n=3 008) a pacienty s nulovou nebo nízkou dávkou statinu (2 studie; n=613). Nejčastějšími nežádoucími účinky během pivotních hodnocení hlášenými v souvislosti s kyselinou bempedoovou byly hyperurikemie (3,8 %), bolest končetin (3,1 %) a anémie (2,5 %). Více pacientů užívajících kyselinu bempedoovou oproti těm užívajícím placebo ukončilo léčbu z důvodů svalových křečí (0,7 % oproti 0,3 %), průjmů (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končetin (0,4 % oproti 0) a nevolnosti (0,3 % oproti 0,2 %), třebaže rozdíly mezi kyselinou bempedoovou a placebem nebyly významné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s kyselinou bempedoovou podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie podle frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Časté
	Pokles hladiny hemoglobinu	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Dna	Časté
	Hyperurikemie ^a	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	Méně časté
	Zvýšené hodnoty testu jaterních funkcí	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest končetin	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Méně časté
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Méně časté
	Snížená glomerulární filtrace	Méně časté

a. Hyperurikemie zahrnuje hyperurikemii a zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

Při použití kyseliny bempedoové bylo hlášeno zvýšení sérových aminotransferáz (AST a/nebo ALT). V kontrolovaných klinických studiích byla incidence zvýšené hladiny ($\geq 3 \times \text{ULN}$) jaterních transamináz 0,7 % u pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 0,3 % u pacientů léčených placebem. Zvýšené hladiny aminotransferáz nebyly spojovány s dalšími důkazy jaterní dysfunkce (viz bod 4.4).

Zvýšení sérové hladiny kyseliny močové

V klinických hodnoceních s kyselinou bempedoovou bylo pozorováno zvýšení hladiny sérové kyseliny močové, pravděpodobně v souvislosti s inhibicí renálního tubulárního OAT2 (viz bod 4.5). V souhrnných, placebem kontrolovaných hodnoceních bylo při užívání kyseliny bempedoové pozorováno ve 12. týdnu průměrné zvýšení hladiny kyseliny močové o 0,8 mg/dl (47,6 mikromolu/l) oproti výchozí hodnotě. Ke zvýšení sérové hladiny kyseliny močové obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby a po ukončení léčby se hladina vrátila na výchozí hodnotu. Dna byla hlášena u 1,4 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 0,4 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V obou léčených skupinách byla u pacientů, u kterých byla hlášena dna, větší pravděpodobnost anamnézy dny a/nebo výchozí hladiny kyseliny močové nad horní hranici normálu (ULN).

Účinky na sérový kreatinin a dusík močoviny v krvi

Bylo prokázáno, že užívání kyseliny bempedoové zvyšuje hladiny sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi (BUN). Při užívání kyseliny bempedoové bylo v souhrnných, placebem kontrolovaných hodnoceních ve 12. týdnu pozorováno průměrné zvýšení hladiny sérového kreatininu o 0,05 mg/dl (4,4 mikromolu/l) a průměrné zvýšení hladiny BUN o 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) oproti výchozí hodnotě. K elevaci hladin sérového kreatininu a BUN obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby, poté hladina zůstávala stabilní a po ukončení léčby se vrátila na výchozí hodnotu.

Pozorovaná elevace sérového kreatininu může souviset s inhibicí renální tubulární sekrece kreatininu závislé na OAT2 kyselinou bempedoovou (viz bod 4.5), která představuje interakci mezi léčivým přípravkem a endogenním substrátem a není zjevné, že by indikovala zhoršení funkce ledvin. Tento účinek je třeba zvážit při interpretaci změn odhadované clearance kreatininu u pacientů léčených přípravkem Nilemdo, obzvláště pak u pacientů, jejichž onemocnění nebo užívaný léčivý přípravek vyžadují monitorování odhadované clearance kreatininu.

Pokles hladiny hemoglobinu

V klinických hodnoceních s kyselinou bempedoovou byl pozorován pokles hemoglobinu. V souhrnných, placebem kontrolovaných hodnoceních byl pozorován pokles hemoglobinu oproti výchozí hladině o ≥ 20 g/l a pod spodní hranici normálu (*lower limit of normal*, LLN) u 4,6 % pacientů ve skupině léčené kyselinou bempedoovou ve srovnání s 1,9 % pacientů na placebo. Pokles hladiny hemoglobinu o více než 50 g/l a pod LLN byl hlášen u stejného podílu pacientů ve skupinách léčených kyselinou bempedoovou i placebem (0,2 % oproti 0,2 %). K poklesu hemoglobinu obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby a po ukončení léčby se vrátil na výchozí hodnotu. U pacientů, jejichž výchozí hodnota hemoglobinu byla normální, mělo 1,4 % ve skupině s kyselinou bempedoovou a 0,4 % ve skupině s placebem hodnotu hemoglobinu pod LLN. Anémie byla hlášena u 2,5 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 1,6 % pacientů léčených placebem.

Starší pacienti

V placebem kontrolovaných hodnoceních bylo z 3 621 pacientů léčených kyselinou bempedoovou 2 098 (58 %) pacientů starších 65 let. Mezi staršími a mladšími pacienty nebyl celkově pozorován žádný rozdíl v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V rámci klinické studie byly subjektům podávány dávky až do 240 mg/den (1,3násobek schválené doporučené dávky) bez důkazu toxicity limitující dávku.

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při expozici až 14krát vyšší než u pacientů léčených kyselinou bempedoovou v dávce 180 mg denně.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování přípravkem Nilemdo. V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu pacienta a dle potřeby zavést podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, další látky upravující hladinu lipidů, ATC kód: C10AX15

Mechanismus účinku

Kyselina bempedoová je inhibitor adenosintrifosfát citrát lyázy (ACL) snižující hladinu cholesterolu lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C) prostřednictvím inhibice syntézy cholesterolu v játrech. ACL je upstream enzym 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy v dráze biosyntézy cholesterolu. Kyselina bempedoová vyžaduje aktivaci koenzymu A (CoA) acyl-CoA syntetázou 1

s velmi dlouhým řetězcem (ACSVL1) na ETC-1002-CoA. ACSVL1 je vylučována primárně játry a ne kosterním svalstvem. Inhibice ACL ETC-1002-CoA vede k snížené syntéze cholesterolu v játrech a snižuje hladinu LDL-C v krvi prostřednictvím up regulace receptorů lipoproteinů o nízké hustotě. Inhibice ACL pomocí ETC-1002-CoA navíc vede k souběžné supresi biosyntézy mastných kyselin v játrech.

Farmakodynamické účinky

Podávání kyseliny bempedoové samostatně a v kombinaci s dalšími lipidy modifikujícími léčivými přípravky snižuje hladinu LDL-C, non-HDL cholesterolu (*non-high density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C), apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu (*total cholesterol*, TC) u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.

Jelikož u pacientů s diabetem existuje zvýšené riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, klinická hodnocení s kyselinou bempedoovou zahrnovala pacienty s diabetem mellitem. V podskupině pacientů s diabetem byly pozorovány nižší hodnoty HbA1c ve srovnání s placebem (v průměru 0,2 %). U pacientů bez diabetu nebyl pozorován žádný rozdíl v hladině HbA1c mezi kyselinou bempedoovou a placebem a nebyly zaznamenány žádné rozdíly v podílech hypoglykemie.

Elektrofyzologie srdce

Dávka 240 mg (1,3násobek schválené doporučené dávky) kyseliny bempedoové neprodlužuje interval QT v klinicky významné míře.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek přípravku Nilemdo na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost nebyl dosud stanoven.

Účinnost přípravku Nilemdo byla zkoumána ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných hodnoceních, do kterých bylo zařazeno 3 623 dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, přičemž 2 425 pacientů bylo randomizováno k užívání kyseliny bempedoové. Všichni pacienti užívali perorálně 180 mg kyseliny bempedoové nebo placebo jednou denně. Ve dvou hodnoceních pacienti užívali základní lipidy modifikující terapie sestávající z maximální tolerované dávky statinu spolu s dalšími lipidy modifikujícími terapiemi nebo bez nich. U pacientů se zdokumentovanou statinovou intolerancí byla provedena dvě hodnocení. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve všech hodnoceních fáze III bylo průměrné procentuální snížení LDL-C oproti výchozímu stavu ve 12. týdnu v porovnání s placebem.

Kombinovaná terapie se statiny

Studie 1002-047 zahrnovala multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní hodnocení u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Účinnost přípravku Nilemdo byla hodnocena ve 12. týdnu. Do hodnocení bylo zahrnuto 779 pacientů randomizovaných v poměru 2 : 1, kteří jako doplněk k maximální tolerované terapii snižující lipidy dostávali buď kyselinu bempedoovou (n=522), nebo placebo (n=257). Maximální tolerovaná terapie snižující lipidy byla definována jako maximální tolerovaná dávka statinu (zahrnující režimy statinové terapie jiné než denní dávkování a žádné až velmi nízké dávky) podávaná samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi snižujícími lipidy. Pacienti na simvastatinu v dávce 40 mg denně nebo vyšší nebyli do hodnocení zahrnuti.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 64 let (rozmezí: 28 až 91 let), přičemž 51 % osob bylo ve věku 65 let a starších, 36 % tvořily ženy, 94 % subjektů byli běloši, 5 % černoši a 1 % Asiati. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). V době randomizace 91 % pacientů užívalo statinovou terapii a 53 % pacientů užívalo vysoce intenzivní statinovou terapii. Od zahájení studie do 12. týdne kyselina bempedoová významně snížila hladinu LDL-C ve srovnání s placebem (p < 0,001). Kyselina bempedoová také významně snížila non-HDL-C, apo B a TC.

Studie 1002-040 zahrnovala multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 52týdenní hodnocení, jehož cílem bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost kyseliny bempedoové u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Účinnost přípravku Nilemdo byla hodnocena ve 12. týdnu. Do hodnocení bylo zahrnuto 2 230 pacientů randomizovaných v poměru 2 : 1, kteří jako doplněk k maximální tolerované terapii snižující lipidy dostávali buď kyselinu bempedoovou (n=1 488) nebo placebo (n=742). Maximální tolerovaná terapie snižující lipidy byla definována jako maximální tolerovaná dávka statinu (zahrnující režimy statinové terapie jiné než denní dávka a velmi nízké dávky) podávaná samostatně nebo v kombinaci s jinými terapiemi snižujícími lipidy. Pacienti na simvastatinu v dávce 40 mg denně nebo vyšší a pacienti na PCSK9 inhibitech nebyli do hodnocení zahrnuti.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 66 let (rozmezí: 24 až 88 let), přičemž 61 % osob bylo ve věku 65 let a starších, 27 % tvořily ženy, 96 % subjektů byli běloši, 3 % černoši a 1 % Asiaté. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). V době randomizace všichni pacienti užívali statinovou terapii a 50 % pacientů užívalo vysoce intenzivní statinovou terapii. Od zahájení studie do 12. týdne kyselina bempedoová významně snížila hladinu LDL-C ve srovnání s placebem ($p < 0,001$). Významně vyšší podíl pacientů dosáhl ve 12. týdnu hladiny LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) ve skupině užívající kyselinu bempedoovou ve srovnání se skupinou užívající placebo (32 % oproti 9 %, $p < 0,001$). Kyselina bempedoová také významně snížila non-HDL-C, apo B a TC (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Účinky léčby přípravkem Nilemdo ve srovnání s placebem u pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií – průměrná změna od zahájení studie do 12. týdne v procentech

	Studie 1002-047 (n=779)		Studie 1002-040 (n=2 230)	
	Nilemdo n=522	Placebo n=257	Nilemdo n=1 488	Placebo n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Průměr vypočtený LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Průměr vypočtený LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1 485	736
Průměr vypočtený LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1 488	742
Průměr vypočtený LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, LDL-C=cholesterol lipoproteinů o nízké hustotě; LS= metoda nejmenších čtverců; TC=celkový cholesterol.

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

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

a. Změna v procentech od výchozí hodnoty byla analyzována pomocí analýzy kovariance (ANCOVA), přičemž strata léčby a randomizace byla použita jako faktory a výchozí parametr lipidů jako kovariát.

Pacienti se statinovou intolerancí

Studie 1002-048 zahrnovala multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 12týdenní hodnocení, jehož cílem bylo vyhodnotit účinnost přípravku Nilemdo oproti placebu v rámci snížení hladiny LDL-C jako doplňku ezetimibu u pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C a anamnézou statinové intolerance neschopných tolerovat vyšší než nejnižší schválenou počáteční dávku statinu. Do hodnocení bylo zahrnuto 269 pacientů randomizovaných 2 : 1 k užívání kyseliny bempedoové (n=181), nebo placeba (n=88) jako doplňku ezetimibu 10 mg denně po dobu 12 týdnů.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 64 let (rozmezí: 30 až 86 let), přičemž 55 % osob bylo ve věku 65 let nebo starších, 61 % tvořily ženy, 89 % subjektů byli běloši, 8 % černoši, 2 % Asiaty a 1 % ostatní. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). V době randomizace podstupovalo 33 % pacientů na kyselině bempedoové oproti 28 % na placebo statinovou terapii v dávce nižší nebo rovné nejnižší schválené dávce. Od zahájení studie do 12. týdne kyselina bempedoová významně snížila hladinu LDL-C ve srovnání s placebem ($p < 0,001$). Kyselina bempedoová také významně snížila non-HDL-C, apo B a TC (viz tabulka 3).

Studie 1002-046 zahrnovala multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 24týdenní hodnocení, jehož cílem bylo vyhodnotit účinnost přípravku Nilemdo v porovnání s placebem u pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C, intolerantních ke statinům nebo neschopných tolerovat dva nebo více statinů, přičemž jeden z nich byl podáván v nejnižší dávce. Pacientům schopným tolerovat nižší než schválenou počáteční dávku statinu bylo povoleno během studie setrvat na této dávce. Účinnost kyseliny bempedoové byla hodnocena ve 12. týdnu. Do hodnocení bylo zahrnuto 345 pacientů randomizovaných v poměru 2 : 1 k užívání buď kyseliny bempedoové ($n=234$) nebo placebo ($n=111$) po dobu 24 týdnů. V době randomizace podstupovalo 8 % pacientů na bempedoové kyselině oproti 10 % na placebo statinovou terapii v dávce nižší než nejnižší schválené dávce a 36 % pacientů na bempedoové kyselině oproti 30 % pacientů na placebo podstupovalo jiné lipidy modifikující terapie nezahrnující statiny.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 65 let (rozmezí: 26 až 88 let), přičemž 58 % osob bylo ve věku 65 let a starších, 56 % tvořily ženy, 89 % subjektů byli běloši, 8 % černoši, 2 % Asiaty a 1 % ostatní. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Od zahájení studie do 12. týdne kyselina bempedoová významně snížila hladinu LDL-C ve srovnání s placebem ($p < 0,001$). Kyselina bempedoová také významně snížila non-HDL-C, apo B a TC (viz tabulka 3).

Léčba v případě nepodávání terapií modifikujících lipidy

Ve studii 1002-046 nepodstupovalo 133 pacientů ve skupině léčené kyselinou bempedoovou a 67 pacientů ve skupině užívající placebo žádnou základní lipidy modifikující terapii. V této podskupině kyselina bempedoová od zahájení studie do 12. týdne významně snížila hladinu LDL-C ve srovnání s placebem. Rozdíl vyjádřený v procentech mezi kyselinou bempedoovou a placebem v průměrné změně LDL-C od zahájení studie do 12. týdne byl -22,1 % (CI: -26,8 %; -17,4 %; $p < 0,001$).

Tabulka 3: Účinky léčby přípravkem Nilemdo ve srovnání s placebem u pacientů se statinovou intolerancí – průměrná změna od zahájení studie do 12. týdne v procentech

	Studie 1002-048 (n=269)		Studie 1002-046 (n=345)	
	Nilemdo n=181	Placebo n=88	Nilemdo n=243	Placebo n=111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
Průměr vypočtený LS	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
non-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
Průměr vypočtený LS	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
Průměr vypočtený LS	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC ^a , n	176	82	224	107
Průměr vypočtený LS	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, LDL C=cholesterol lipoproteinů o nízké hustotě; LS=metoda nejmenších čtverců; TC=celkový cholesterol.

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

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

a. Změna v procentech od výchozí hodnoty byla analyzována pomocí analýzy kovariance (ANCOVA), přičemž strata léčby a randomizace byla použita jako faktory a výchozí parametr lipidů jako kovariát.

Ve všech čtyřech hodnoceních byly pozorovány maximální účinky v rámci snižování LDL-C již ve 4. týdnu, přičemž účinnost byla v průběhu hodnocení zachována. Tyto výsledky byly konzistentní ve všech podskupinách zkoumaných v kterémkoli z hodnocení, ať již se jednalo o podskupiny z hlediska věku, pohlaví, rasy, etnického původu, regionu, anamnézy diabetu, výchozí hodnoty LDL-C, indexu tělesné hmotnosti (BMI), heterozygotní familiární hypercholesterolemie, nebo základních terapií.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kyselinou bempedoovou u pediatrické populace ve věku od 4 do 18 let při léčbě zvýšené hladiny cholesterolu. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetické údaje naznačují, že kyselina bempedoová je vstřebána do maximální koncentrace s mediánovým časem 3,5 hodiny při podání ve formě 180 mg tablet přípravku Nilemdo. Uvedené farmakokinetické parametry kyseliny bempedoové jsou průměrné [směrodatná odchylka (*standard deviation*, SD)], není-li uvedeno jinak. Kyselinu bempedoovou lze považovat za proléčivo, které je aktivováno intracelulárně prostřednictvím ACSVL1 na ETC-1002-CoA. C_{max} a AUC v ustáleném stavu po podání několika dávek pacientům s hypercholesterolemií činily 24,8 (6,9) mikrogramů/ml a 348 (120) mikrogram·h/ml. Farmakokinetika kyseliny bempedoové v ustáleném stavu byla obecně lineární v rozmezí 120 mg až 220 mg. Ve farmakokinetice kyseliny bempedoové nebyly pozorovány žádné změny závislé na čase po opakovaném podání doporučené dávky, přičemž ustáleného stavu bylo u kyseliny bempedoové dosaženo po 7 dnech. Průměrný akumulací poměr kyseliny bempedoové byl přibližně 2,3násobný.

Pokud je kyselina bempedoová podána ve formě 180 mg tablet přípravku Nilemdo, souběžné podání potravy nemá na perorální biologickou dostupnost žádný vliv. Potrava zpomaluje míru absorpce kyseliny bempedoové, přičemž konstanta míry absorpce s potravou je 0,32/hod.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V/F) kyseliny bempedoové činil 18 l. Na plazmatické bílkoviny se váže 99,3 % kyseliny bempedoové, 98,8 % jejího glukuronidu a 99,2 % jejího aktivního metabolitu ESP15228. Kyselina bempedoová se nepřenáší do červených krvinek.

Biotransformace

Studie interakcí metabolismu *in vitro* naznačují, že kyselina bempedoová ani její formy aktivního metabolitu a glukuronidu nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 ani je neinhibují, ani neindukují.

Primární cesta odbourávání kyseliny bempedoové je jejím metabolismem na acyl glukuronid. Kyselina bempedoová je také reverzibilně konvertována na aktivní metabolit (ESP15228), jak bylo stanoveno na základě aktivity aldo-keto reduktázy v lidských játrech pozorované *in vitro*. Průměrný poměr AUC metabolitu/výchozího léku u ESP15228 po podání opakované dávky činil 18 % a v průběhu času zůstával konstantní. *In vitro* jsou obě složky konvertovány prostřednictvím UGT2B7 na neaktivní glukuronidové konjugáty. Kyselina bempedoová, ESP15228 a jejich příslušné konjugované formy byly detekovány v plazmě, přičemž kyselina bempedoová byla zodpovědná za většinu (46 %) $AUC_{0-48 h}$ a její glukuronid za druhý největší podíl $AUC_{0-48 h}$ (30 %). ESP15228 a jeho glukuronid představovaly 10 %, respektive 11 % $AUC_{0-48 h}$ v plazmě.

C_{max} a AUC v ustáleném stavu ekvipotentního aktivního metabolitu (ESP15228) kyseliny bempedoové u pacientů s hypercholesterolemií činily 3,0 (1,4) mikrogramu/ml, respektive 54,1 (26,4) mikrogram h/ml. Na základě systémové expozice a farmakokinetických vlastností ESP15228 pravděpodobně v malé míře přispěl k celkové klinické aktivitě kyseliny bempedoové.

Eliminace

Clearance (CL/F) kyseliny bempedoové v ustáleném stavu stanovená populační farmakokinetickou analýzou pacientů s hypercholesterolemií činila 12,1 ml/min při dávkování jednou denně, renální clearance nezměněné kyseliny bempedoové při tom představovala méně než 2 % celkové clearance. Průměrný (SD) poločas kyseliny bempedoové v lidském těle činil 19 (10) hodin v ustáleném stavu.

Po podání jednorázové dávky 240 mg kyseliny bempedoové (1,3násobek schválené doporučené dávky) bylo 62,1 % celkové dávky (kyseliny bempedoové a jejích metabolitů) nalezeno v moči, především ve formě konjugátu kyseliny bempedoové acyl glukuronidu, a 25,4 % bylo nalezeno ve stolici. Méně než 5 % podané dávky bylo vyloučeno jako nezměněná kyselina bempedoová ve stolici a moči dohromady.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika kyseliny bempedoové byla vyhodnocena populační farmakokinetickou analýzou spojených údajů ze všech klinických hodnocení (n=2 261) s cílem posoudit vliv funkce ledvin na AUC kyseliny bempedoové s v ustáleném stavu a ve farmakokinetické studii jednorázové dávky na subjektech s různou úrovní funkce ledvin. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byla průměrná expozice kyselině bempedoové vyšší u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, a to 1,4krát (90 % IP: 1,3; 1,4), respektive 1,9krát (90 % IP: 1,7; 2,0) (viz bod 4.4).

Pokud jde o pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin, jsou k dispozici omezené informace; ve studii s jednorázovou dávkou se AUC kyseliny bempedoové u pacientů (n=5) s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zvýšila 2,4krát ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Do klinických studií kyseliny bempedoové nebyli zahrnuti pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) na dialýze (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika kyseliny bempedoové a jejího metabolitu (ESP15228) byla zkoumána na pacientech s normální funkcí jater nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) po podání jednorázové dávky (n=8/skupinu). Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater byly průměrné C_{max} a AUC kyseliny bempedoové o 11 %, respektive o 22 % nižší u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a o 14 %, respektive 16 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Nepředpokládá se, že by toto vedlo k nižší účinnosti. Není proto nutná úprava dávky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater.

Kyselina bempedoová nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha).

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika kyseliny bempedoové nebyla ovlivněna věkem, pohlavím ani rasou. Statisticky významným kovariátem byla tělesná hmotnost. Nejnižší kvartil tělesné hmotnosti (< 73 kg) byl asociován s přibližně o 30 % vyšší expozicí. Zvýšená expozice nebyla klinicky významná a nedoporučuje se žádná úprava dávky na základě hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve standardní sérii genotoxických studií nebyl identifikován žádný mutagenní ani klastogenní potenciál kyseliny bempedoové. V celoživotní studii kancerogenity na hlodavcích kyselina

bempedoová zvyšovala incidenci hepatocelulárních tumorů a tumorů folikulů štítné žlázy u potkaních samců a incidenci hepatocelulárních tumorů u myších samců. Jelikož v celoživotních biologických zkouškách na hlodavcích se jedná o časté tumory a mechanismus tumorigeneze je sekundární vzhledem k aktivaci PPAR-alfa specifické pro hlodavce, nepředpokládá se obdobné riziko vzniku tumorů u člověka.

Nárůst hmotnosti jater a hepatocelulární hypertrofie byly pozorovány pouze u potkanů a byly částečně reverzibilní po 1 měsíci rekonvalescence při ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku expozice u lidí při 180 mg. Reverzibilní, neadverzní změny laboratorních parametrů indikující účinky na játra, pokles parametrů červených krvinek a koagulace a zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu byly pozorovány u obou druhů při tolerovaných dávkách. Dávka, při které nebyly pozorovány vedlejší účinky (NOAEL) v chronických studiích činila 10 mg/kg/den u potkanů, asociovaná s expozicí nižší než expozice 180 mg u lidí, a 60 mg/kg/den u opic, asociovaná s 15násobkem expozice 180 mg u lidí.

Kyselina bempedoová nebyla teratogenní ani toxická pro zárodek ani plod březích králíků v dávkách do 80 mg/kg/den nebo 12násobku systémové expozice 180 mg u lidí. Březí potkaní samice, kterým byla kyselina bempedoová podávána v dávkách 10, 30 a 60 mg/kg/den v období organogeneze, měly nižší počet životaschopných plodů a jejich plody vykazovaly sníženou tělesnou hmotnost při ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku systémové expozice 180 mg u lidí. Při všech dávkách byla pozorována zvýšená incidence nálezů na kostře plodů (ohnutá lopatka a žebra) při expozici nižší než systémová expozice 180 mg u lidí. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje vykazovali potkani, kterým byla v období březosti a laktace podávána kyselina bempedoová v dávkách 5, 10, 20 a 30 mg/kg/den, nežádoucí maternální účinky při dávkách ≥ 20 mg/kg/den a snížení počtu živých mláďat a přežití mláďat, zhoršení růstu mláďat, učení a paměti při dávkách ≥ 10 mg/kg/den, při expozici matky 10 mg/kg/den, což je méně než expozice 180 mg u lidí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti přípravku Nilemdo na lidskou fertilitu. Podávání kyseliny bempedoové samcům a samicím potkanů před pářením a samicím potkanů v průběhu 7. dne gestace vedlo ke změnám estrálního cyklu, snížení počtu žlutých tělísek a nidací při ≥ 30 mg/kg/den bez účinku na fertilitu samců či samic nebo parametry spermatu při 60 mg/kg/den (4násobek, respektive 9násobek systémové expozice 180 mg u lidí).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hyprolóza (E463)
Magnesium-stearát (E470b)
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchloridové (PVC)/hliníkové blistry.

Velikosti balení 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Polyvinylchloridové (PVC)/hliníkové perforované blistry.

Velikosti balení 10 × 1, 50 × 1 nebo 100 × 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Mnichov

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01.04.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nilemdo 180 mg potahované tablety
acidum bempedoicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 potahovaných tablet

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

10 × 1 potahovaná tableta

50 × 1 potahovaná tableta

100 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Mnichov,
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nilemdo 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nilemdo 180 mg potahované tablety
acidum bempedoicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nilemdo 180 mg potahované tablety acidum bempedoicum



Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nilemdo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nilemdo užívat
3. Jak se přípravek Nilemdo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nilemdo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nilemdo a k čemu se používá

Co je přípravek Nilemdo a jak funguje

Nilemdo je léčivý přípravek, který snižuje hladinu „špatného“ cholesterolu (také nazývaného „LDL-cholesterol“), což je typ tuku, v krvi.

Přípravek Nilemdo obsahuje léčivou látku kyselinu bempedoovou, která je neaktivní, dokud nevstoupí do jater, kde se změní na svou aktivní formu. Kyselina bempedoová snižuje produkci cholesterolu v játrech a zvyšuje odbourávání LDL-cholesterolu z krve blokováním enzymu (ATP citrátlyázy) potřebného k produkci cholesterolu.

K čemu se přípravek Nilemdo používá

Přípravek Nilemdo se podává dospělým s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, což jsou onemocnění způsobující vysokou hladinu cholesterolu v krvi. Užívá se jako doplněk diety ke snížení hladin cholesterolu.

Přípravek Nilemdo se podává:

- pokud jste užíval(a) statin (jako např. simvastatin, často používaný lék na snížení hladiny cholesterolu), ale Vaše hladina LDL-cholesterolu se dostatečně nesnížila,
- samostatně nebo společně s dalšími přípravky snižujícími hladinu cholesterolu, pokud nejsou statiny snášeny nebo nemohou být užívány.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nilemdo užívat

Neužívejte přípravek Nilemdo

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu bempedoovou nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná,
- jestliže kojíte,
- jestliže užíváte více než 40 mg simvastatinu denně (další lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nilemdo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže jste někdy onemocněl(a) dnou,
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami,
- jestliže máte závažné problémy s játry.

Váš lékař Vám může provést krevní test, než začnete přípravek Nilemdo užívat. Důvodem je ověření správné funkce Vašich jater.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Nilemdo dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. Použití přípravku Nilemdo nebylo u této věkové skupiny zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Nilemdo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména svého lékaře informujte, jestliže užíváte kterýkoli z léků s následujícími léčivými látkami:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu a známé jako statiny).
Při společném užívání statinu a přípravku Nilemdo se může zvýšit riziko onemocnění svalů.
O jakékoli neobjasněné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti ihned informujte svého lékaře,
- bosentan (používaný při onemocnění zvaném plicní arteriální hypertenze),
- fimasartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního selhání),
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (používané k léčbě žloutenky typu C).

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná, protože existuje možnost, že by mohl ublížit Vašemu nenarozenému dítěti. Pokud otěhotníte během užívání tohoto léčivého přípravku, okamžitě se obraťte na svého lékaře a přestaňte přípravek Nilemdo užívat.

- **Těhotenství**

Před zahájením léčby byste si měla ověřit, že nejste těhotná a používáte účinnou antikoncepci dle doporučení Vašeho lékaře. Pokud užíváte perorální antikoncepci a máte průjem nebo zvracíte déle než 2 dny, musíte používat alternativní metodu antikoncepce (např. kondom, diafragma) po dobu 7 dní od nástupu symptomů.

Pokud se po zahájení léčby přípravkem Nilemdo rozhodnete, že byste chtěla otěhotnět, informujte svého lékaře, jelikož bude nutné změnit Vaši léčbu.

- **Kojení**
Neužívejte přípravek Nilemdo, pokud kojíte, protože není známo, zda se přípravek Nilemdo nevylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nilemdo má nulový nebo malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Nilemdo obsahuje laktózu a sodík.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nilemdo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta denně.

Tabletu spolkněte celou, s jídlem nebo v době mezi jídly.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nilemdo, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nilemdo

Pokud si všimnete, že jste zapomněl(a) užít:

- dávku ještě tentýž den, užíjte zapomenutou dávku a další den pokračujte další dávkou v obvyklou dobu,
- dávku z předchozího dne, užíjte tabletu v obvyklou dobu a nesnažte se nahradit zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nilemdo

Nepřestávejte užívat přípravek Nilemdo, pokud Vám to nepovolil Váš lékař, protože Vaše hladina cholesterolu by se mohla znovu zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pokles počtu červených krvinek (anémie)
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, dna
- bolest ramenou, nohou nebo paží
- výsledky krevních testů indikující jaterní abnormality

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles hladiny hemoglobinu (protein v červených krvinkách, který přenáší kyslík)
- zvýšené hladiny kreatininu a dusíku močoviny v krvi (laboratorní testy funkce ledvin)
- snížená míra glomerulární filtrace (ukazatel toho, jak dobře fungují Vaše ledviny)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nilemdo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nilemdo obsahuje

- Léčivou látkou je acidum bempedoicum. Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - monohydrát laktózy (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nilemdo obsahuje laktózu a sodík“)
 - mikrokrystalická celulóza (E460)
 - sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz závěr bodu 2 „přípravek Nilemdo obsahuje laktózu a sodík“)
 - hyprolóza (E463)
 - magnesium-stearát (E470b)
 - koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
 - částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521)

Jak přípravek Nilemdo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou bílé až téměř bílé, oválného tvaru a s vyraženým číslem „180“ na jedné straně a označením „ESP“ na druhé straně. Rozměry tablet: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Přípravek Nilemdo se dodává v blistrech z plastu a aluminia v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičkách obsahujících 10 × 1, 50 × 1 nebo 100 × 1 potahovanou tabletu.

Ve Vaší zemi nemusejí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mnichov
Německo

Výrobce

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH

тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tlf: +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

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.