

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE



1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilemdo 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 180 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28,5 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või valkjass ovaalne õhukese polümeerikattega tablett mõõtmetega ligikaudu 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „180“ ja teisel „ESP“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nilemdo on näidustatud primaarse hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanutele lisaks dieedile:

- koos statiiniga või statiini ja muu lipiidide sisaldust vähendava raviga patsientidel, kes ei saavuta LDL-C sihtsisaldust statiini maksimaalse talutava annusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4), või
- ainuravimina või koos muu lipiidide sisaldust vähendava raviga patsientidel, kes ei talu statiine või kellele statiinid on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Nilemdo soovitatav annus on üks 180 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

Samaaegne ravi simvastatiiniga

Nilemdo samaaegsel manustamisel simvastatiiniga peab simvastatiini annus piirnema 20 mg-ga ööpäevas (või 40 mg-ga ööpäevas patsientidel, kellel on raske hüperkolesteroleemia ja suur kardiovaskulaarsete tüsistuste risk, kes ei ole saavutanud ravieesmärke väiksemate annustega ja kui eeldatakse, et kasu ületab võimalikke riske) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (määratletud kui hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) patsientide kohta on andmed piiratud ja dialüüsravil lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei ole uuritud. Neil patsientidel võib Nilemdo manustamisel olla vajalik täiendav jälgimine kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh A või B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientide kohta andmed puuduvad. Raske maksakahjustusega patsientide puhul tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrolli (vt lõik 4.4).

Lapsed

Nilemdo ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikatttega tablett võetakse suu kaudu koos toiduga või ilma. Tablett tuleb tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne kasutamine koos simvastatiiniga annuses > 40 mg ööpäevas (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müopaatia võimalik risk statiinide samaaegsel kasutamisel

Bempeedhape suurendab statiinide plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Patsiente, kes saavad statiini kõrval lisaravina Nilemdot, tuleb jälgida statiinide suurte annustega seostatavate kõrvaltoimete suhtes. Statiinid põhjustavad mõnikord müopaatia. Harvadel juhtudel võib müopaatia võtta rabdomüolüüsi vormi koos müoglobinuuriast tingitud ägeda neerupuudulikkusega või ilma ja põhjustada surma. Kõiki patsiente, kes saavad Nilemdot lisaks statiinile, tuleb teavitada müopaatia riski võimalikust suurenemisest ja neid tuleb ärgitada kohe teatama seletamatust lihasevalust, -hellusest või -nõrkusest. Kui patsient saab ravi Nilemdo ja statiiniga, tuleb selliste sümptomite esinemisel kaaluda sama statiini väiksemat maksimaalset annust või alternatiivset statiini või Nilemdoga ravimise katkestamist ja alternatiivse lipiide vähendava ravi alustamist koos lipiidisisalduse ja kõrvaltoimete hoolika jälgimisega. Kui müopaatia on kinnitatud kreatiinfosfokinaasi (CPK) sisaldusega > 10 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), tuleb kohe katkestada ravi Nilemdo ja mis tahes statiiniga, mida patsient samal ajal võtab.

Müosiidist CPK sisaldusega > 10 × ULN on harva teatatud bempeedhappe ja 40 mg simvastatiini kasutamisel. Simvastatiini annuseid > 40 mg ei tohi kasutada koos Nilemdoga (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Suurenenud kusi happesisaldus seerumis

Bempeedhape võib suurendada seerumi kusi happesisaldust renaalse tubulaarse OAT2 inhibeerimise tõttu ning võib põhjustada või süvendada hüperurikeemiat ja soodustada podagrat patsientidel, kellel on anamneesis podagra või esineb selle soodumus (vt lõik 4.8). Hüperurikeemia tekkimisel koos podagra sümptomitega tuleb ravi Nilemdoga katkestada.

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

Kliinilistes uuringutes on bempeedhappe kasutamisel teatatud maksaensüümidealaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemisest $> 3 \times \text{ULN}$. Need suurenemised on olnud asümptomaatilised ega olnud seotud bilirubiinisalduse suurenemisega $\geq 2 \times \text{ULN}$ või kolestaasiga ning on taastunud algväärtuseni ravi jätkamisel või pärast ravi katkestamist. Ravi alustamisel tuleb teha maksatalitluse uuringud. Ravi Nilemdoga tuleb katkestada, kui transaminaaside sisalduse suurenemine $> 3 \times \text{ULN}$ püsib (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (määratletud kui $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel on kogemus bempeedhappega piiratud ja dialüüsravil lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 5.2). Neil patsientidel võib Nilemdo manustamisel olla vajalik lisajälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsiente ei ole uuritud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientide puhul tuleb kaaluda regulaarset maksafunktsiooni kontrolli.

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsiendid soovivad rasestuda, tuleb neile anda nõu Nilemdo võtmine lõpetada enne rasestumisvastaste vahendite kasutamisest loobumist.

Abiained

Nilemdo sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 180 mg õhukese polümeerikattega tableti (ööpäevases annuses), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju bempeedhappele

Transporteri vahendatud ravimite koostoimed

In vitro ravimite koostoimete uuringud viitavad, et bempeedhappe, selle aktiivne metaboliit ja glükuroniidvorm ei ole tavaliselt iseloomustatavate ravimitransporterite substraadid, v.a bempeedhappe glükuroniid, mis on OAT3 substraat.

Probenetsiid

Uuriti glükuroniidide konjugatsiooni inhibiitorit probenetsiidi, et hinnata selliste inhibiitorite võimalikku mõju bempeedhappe farmakokineetikale. 180 mg bempeedhappe manustamine koos tasakaalutingimustes probenetsiidiga põhjustas bempeedhappe kõveraaluse pindala (AUC) 1,7-kordse suurenemise ja bempeedhappe aktiivse metaboliidi (ESP15228) AUC 1,9-kordse suurenemise. Need suurenemised ei ole kliiniliselt olulised ega mõjuta annustamissoovitusi.

Bempeedhappe mõju muudele ravimitele

Statiinid

Kliinilistes uuringutes hinnati 180 mg bempeedhappe ja 40 mg simvastatiini, 80 mg atorvastatiini, 80 mg pravastatiini ja 40 mg rosuvastatiini farmakokineetilisi koostoimeid. Simvastatiini 40 mg üksikannuse manustamine koos tasakaalutingimustes 180 mg bempeedhappega põhjustas

simvastatiinhappe ekspositsiooni kahekordse suurenemise. Atorvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini (manustatud üksikannustena) ja/või nende peamiste metaboliitide AUC 1,4-kordset kuni 1,5-kordset suurenemist täheldati manustamisel koos 180 mg bempeedhappega. Olulisemaid suurenemisi täheldati, kui neid statiine manustati koos bempeedhappe supratherapeutilise annusega 240 mg (vt lõik 4.4).

Transporteri vahendatud ravimite koostoimed

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides inhibeerivad bempeedhappe ja selle glükuroniid nõrgalt OATP1B1 ja OATP1B3. Bempeedhappe manustamine koos ravimitega, mis on OATP1B1 või OATP1B3 substraadid (st bosentaan, fimasartaan, asunapreviir, glekapreviir, grasopreviir, voksilapreviir ja statiinid, nagu atorvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin [vt lõik 4.4]), võivad põhjustada nende ravimite suurenenud plasmakontsentratsioone.

Bempeedhappe inhibeerib OAT2 *in vitro*, mis võib olla mehhanism, mis põhjustab seerumi kreatiniini ja kusihappe vähest suurenemist (vt lõik 4.8). OAT2 inhibeerimine bempeedhappe poolt võib samuti potentsiaalselt suurendada OAT2 substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioone. Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides inhibeerib bempeedhappe samuti nõrgalt OAT3.

Esetimiib

Kogu esetimiibi (esetimiibi ja selle glükuroniidvormi) ja esetimiibglükuroniidi AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,8 korda, kui esetimiibi üksikannus võeti koos tasakaaluolekus bempeedhappega. Suurenemise põhjus on tõenäoliselt OATP1B1 inhibeerimine bempeedhappe poolt, mis põhjustab vähenenud haaret maksas ja järgnevat esetimiibglükuroniidi eritumise vähenemist. Esetimiibi AUC ja C_{max} suurenesid alla 20%. Need suurenemised ei ole kliiniliselt olulised ega mõjuta annustamissoovitusi.

Muud uuritud koostoimed

Bempeedhappe ei mõjutanud metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat ega suukaudse kontratseptiivi noretindrooni/etüüülöstradioli farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nilemdo on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Bempeedhappe kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Bempeedhappe loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Et bempeedhappe vähendab kolesterooli sünteesi ja tõenäoliselt muude kolesterooli derivaatide sünteesi, mis on vajalikud loote normaalseks arenguks, võib Nilemdo põhjustada rasedatele manustamisel loote kahjustusi. Ravi Nilemdoga tuleb katkestada enne rasestumist või kohe raseduse tuvastamisel (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas bempeedhappe/metaboliidid erituvad rinnapiima. Raskete kõrvaltoimete võimaluse tõttu ei tohi Nilemdot võtvad naised last imetada. Nilemdo on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Andmed Nilemdo toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsete alusel ei mõjuta Nilemdo eeldatavalt reproduktsiooni või fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nilemdo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bempeedhappe ohutusprofiili on uuritud neljas kontrollitud III faasi kliinilises uuringus (N = 3621), kus osalesid statiini maksimaalses talutavas annuses kasutanud hüperkolesteroleemiaga patsiendid (2 uuringut, n = 3008) ja patsiendid, kes statiini ei kasutanud või kasutasid statiini väikeses annuses (2 uuringut, n = 613). Keskses registreerimisuuringutes olid bempeedhappe kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed hüperurikeemia (3,8%), jäsemete valu (3,1%) ja aneemia (2,5%). Võrreldes platseeborühma patsientidega katkestas suurem arv bempeedhapet saanud patsiente ravi lihasspasmide (0,7% vs 0,3%), kõhulahtisuse (0,5% vs < 0,1%), jäsemete valu (0,4% vs 0) ja iivelduse (0,3% vs 0,2%) tõttu, kuigi erinevused bempeedhappe ja platseebo vahel ei olnud olulised.

Kõrvaltoimete tabel

Teatatud bempeedhappe kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja sageduse alusel tabelis 1.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabell 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sageduskategooriad
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Sage
	Hemoglobiini vähenemine	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Podagra	Sage
	Hüperurikeemia ^a	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
	Maksafunktsiooni testide väärtuste suurenemine	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Jäsemete valu	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
	Uureasisalduse suurenemine veres	Aeg-ajalt
	Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine	Aeg-ajalt

a. Hüperurikeemia hõlmab hüperurikeemiat ja vere kusi happesisalduse suurenemist

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Bempeedhappe korral on teatatud transaminaaside (ASAT ja/või ALAT) aktiivsuse suurenemisest seerumis. Kontrollitud kliinilistes uuringutes suurenes maksa transaminaaside aktiivsus ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 0,7%-l bempeedhapet kasutanud patsientidest ja 0,3%-l platseeborühma patsientidest. Neid transaminaaside aktiivsuse suurenemise juhtumeid ei seostatud muude maksafunktsiooni häire nähtudega (vt lõik 4.4).

Suurenenud kusihappesisaldus seerumis

Kliinilistes uuringutes bempeedhappega täheldati seerumi kusihappesisalduse suurenemise juhtumeid, mis võisid olla seotud renaalse tubulaarse OAT2 inhibeerimisega (vt lõik 4.5). Platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsis täheldati bempeedhappe korral 12. nädalal kusihappesisalduse keskmist suurenemist 0,8 mg/dl (47,6 $\mu\text{mol/l}$) võrreldes algväärtusega. Seerumi kusihappesisalduse suurenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist. Podagrast teatati 1,4%-l bempeedhapet saanud patsientidest ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4). Mõlemas ravirühmas oli podagrast teatanud patsientidel suurema tõenäosusega anamneesis podagra ja/või olid kusihappe algväärtused suuremad kui ULN.

Toimed seerumi kreatiniinile ja vere jääklämmastikule

Andmete kohaselt suurendab bempeedhappe seerumi kreatiniinisaldust ja vere jääklämmastikku. Platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsis täheldati bempeedhappe korral 12. nädalal seerumi kreatiniinisalduse keskmist suurenemist 0,05 mg/dl (4,4 $\mu\text{mol/l}$) ja jääklämmastiku keskmist suurenemist 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) võrreldes algväärtusega. Seerumi kreatiniinisalduse ja jääklämmastiku suurenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul, stabiliseerus ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniinisalduse täheldatud suurenemist võib seostada OAT2-sõltuva kreatiniini renaalse tubulaarse sekretsiooni inhibeerimisega bempeedhappe poolt (vt lõik 4.5); see on ravimi ja endogeense substraadi koostoime ega näi viitavat neerutalitluse halvenemisele. Seda toimet peab arvestama, tõlgendades hinnangulise kreatiniini kliirensi muutusi Nilemdoga ravitavatel patsientidel, eriti neil, kellel on meditsiinilised seisundid või kes saavad ravimeid, mis nõuavad hinnangulise kreatiniini kliirensi jälgimist.

Hemoglobiini vähenemine

Kliinilistes uuringutes bempeedhappega täheldati hemoglobiini vähenemist. Platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsis täheldati hemoglobiini vähenemist võrreldes algväärtusega $\geq 20 \text{ g/l}$ ja $<$ normi alapiiri (*lower limit of normal*, LLN) 4,6%-l patsientidest bempeedhappe rühmas ja 1,9%-l platseeborühma patsientidest. Hemoglobiini vähenemisest üle 50 g/l ja $<$ LLN teatati ühesuguse sagedusega bempeedhappe ja platseebo rühmades (vastavalt 0,2% vs 0,2%). Hemoglobiinisalduse vähenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist. Patsientidest, kellel oli esialgu normaalne hemoglobiini väärtus, oli 1,4%-l bempeedhappe rühmas ja 0,4%-l platseeborühmas ravi ajal hemoglobiini väärtus alla LLN-i. Aneemiast teatati 2,5%-l bempeedhappega ravitud patsientidest ja 1,6%-l platseebot saanud patsientidest.

Eakad

Platseebokontrolliga uuringutes bempeedhappega ravitud 3621 patsiendist olid 2098 (58%) $>$ 65 aasta vanused. Ohutuses ei täheldatud eakate ja nooremate patsientide vahel üldisi erinevusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 240 mg ööpäevas (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) annust piirava toksilisuse tõenditeta.

Loomkatsetes ei täheldatud kõrvaltoimeid ekspositsioonide juures, mis olid kuni 14 korda suuremad kui patsientidel, keda ravitakse bempeedhappe annusega 180 mg üks kord ööpäevas.

Nilemdo üleannustamise vastu puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel võtta toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood: C10AX15

Toimemehhanism

Bempeedhappe on adenosiintrifosfaatsitraatülaasi (*adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL*) inhibiitor, mis vähendab väikese tihedusega lipoproteiinide seotud kolesterooli (*low-density lipoprotein cholesterol, LDL-kolesterool, LDL-C*) sisaldust, inhibeerides kolesterooli sünteesi maksas. ACL on ensüüm, mis asub kolesterooli biosünteesi rajas eespool 3-hüdroksü-3-metüül-glutarüül-koensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi. Bempeedhappe vajab koensüüm A (CoA) aktiveerimist ETC-1002-CoA-ks väga pika ahelaga atsüül-CoA süntetaasi 1 (ACSVL1) poolt. ACSVL1 ekspresseeritakse peamiselt maksas ja mitte skeletilihastes. ACL-i inhibeerimine ETC-1002-CoA poolt vähendab kolesterooli sünteesi maksas ja vähendab LDL-C sisaldust veres väikese tihedusega lipoproteiini retseptorite ülesregulatsiooni kaudu. Lisaks põhjustab ACL-i inhibeerimine ETC-1002-CoA poolt maksa rasvhapete biosünteesi kaasuva supressiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Bempeedhappe manustamine üksi ja kombinatsioonis muude lipiidisisaldust modifitseerivate ravimitega vähendab LDL-C, mitte-suure tihedusega lipoproteiini kolesterooli (mitte-HDL-C), apolipoproteiin B (apo B) ja üldkolesterooli (ÜK) sisaldust hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel.

Et diabeediga patsientidel on aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse suurenenud risk, hõlmasid bempeedhappe kliinilised uuringud suhkurtõvega patsiente. Suhkurtõvega patsientide alarühmas täheldati platseboga võrreldes väiksemaid HbA1c väärtusi (keskmiselt 0,2%). Ilma suhkurtõveta patsientidel ei täheldatud HbA1c erinevusi bempeedhappe ja platseebo kasutamisel ning puudusid erinevused hüpoglükeemia esinemissageduses.

Südametelektrofüsioloogia

Bempeedhappe ei pikenda annuses 240 mg (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) QT intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nilemdo mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole veel tuvastatud.

Nilemdo efektiivsust uuriti neljas mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osales 3623 hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanud patsienti, kusjuures 2425 patsienti randomiseeriti bempeedhappe rühma. Kõik patsiendid said bempeedhapet 180 mg üks kord ööpäevas või suu kaudu platseebot üks kord ööpäevas. Kahes

uuringus said patsiendid lipiide modifitseerivat foonravi maksimaalses talutavas annuses statiiniga, millele võis lisanduda muu lipiide modifitseeriv ravi. Kahes uuringus osalesid patsiendid, kellel oli diagnoositud statiinide talumatus. Kõikides III faasi uuringutes oli efektiivsuse esmane tulemusnäitaja LDL-C keskmine protsentuaalne vähenemine 12. nädalal võrreldes algväärtusega ja platseeborühma väärtustega.

Kombinatsioonravi statiinidega

Uuring 1002-047 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga 52-nädalane uuring hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel. Nülemdo efektiivsust hinnati 12. nädalal. Uuringus osales 779 patsienti, kes randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama bempeedhapet (n = 522) või platseebot (n = 257) lisaks maksimaalsele talutavale lipiidide sisaldust vähendavale ravile. Maksimaalse talutava lipiidide sisaldust vähendava ravi all mõisteti statiini kasutamist maksimaalses talutavas annuses (sealhulgas muud statiini raviskeemid peale igapäevase manustamise ning statiini puudumine või statiini kasutamine väga väikeses annuses) ainuravimina või koos muu lipiidide sisaldust vähendava raviga. Patsiendid, kes said simvastatiini 40 mg ööpäevas või rohkem, arvati uuringust välja.

Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 64 aastat (vahemik: 28...91 aastat), 51% olid \geq 65-aastased, 36% olid naised, 94% valgenahalised, 5% mustanahalised ja 1% asiaadid. Keskmine LDL-C sisaldus uuringu alguses oli 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Randomiseerimise ajal said 91% patsientidest statiinravi ja 53% patsientidest said suure intensiivsusega statiinravi. Bempeedhape vähendas oluliselt LDL-C-d uuringu algusest 12. nädalani võrreldes platseeboga ($p < 0,001$). Bempeedhape vähendas samuti oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja ÜK sisaldust.

Uuring 1002-040 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga 52-nädalane uuring, milles hinnati bempeedhappe ohutust ja efektiivsust hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel. Nülemdo efektiivsust hinnati 12. nädalal. Uuringus osales 2230 patsienti, kes randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama bempeedhapet (n = 1488) või platseebot (n = 742) lisaks maksimaalsele talutavale lipiidide sisaldust vähendavale ravile. Maksimaalse talutava lipiidide sisaldust vähendava ravi all mõisteti statiini kasutamist maksimaalses talutavas annuses (sealhulgas muud statiini raviskeemid peale igapäevase manustamise ning statiini kasutamine väga väikeses annuses) ainuravimina või koos muu lipiidide sisaldust vähendava raviga. Patsiendid, kes said simvastatiini 40 mg ööpäevas või rohkem, ja PCSK9 inhibiitoreid kasutanud patsiendid arvati uuringust välja.

Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 66 aastat (vahemik: 24...88 aastat), 61% olid \geq 65-aastased, 27% olid naised, 96% valgenahalised, 3% mustanahalised ja 1% asiaadid. Keskmine LDL-C sisaldus uuringu alguses oli 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). Randomiseerimise ajal said kõik patsiendid statiinravi ja 50% patsientidest said suure intensiivsusega statiinravi. Bempeedhape vähendas võrreldes platseeboga oluliselt LDL-C-d uuringu algusest 12. nädalani ($p < 0,001$). Võrreldes platseeborühmaga oli bempeedhappe rühmas oluliselt rohkem neid patsiente, kes olid 12. nädalal saavutanud LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) (32% vs. 9%, $p < 0,001$); samuti vähendas bempeedhape oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja ÜK sisaldust (vt tabel 2).

Tabel 2. Nilemdo ravitoime võrreldes platseeboga primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel – keskmine protsentuaalne muutus uuringu algusest 12. nädalani

	Uuring 1002-047 (N = 779)		Uuring 1002-040 (N = 2230)	
	Nilemdo n = 522	Platseebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Platseebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1488	742
LS-i keskmine	-15,1	2,4	-16,5	1,6
mitte-HDL-C ^a , n	498	253	1488	742
LS-i keskmine	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1485	736
LS-i keskmine	-9,3	3,7	-8,6	3,3
ÜK ^a , n	499	253	1488	742
LS-i keskmine	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteiin B; HDL-C = suure tihedusega lipoproteiin kolesterool; LDL C = väikese tihedusega lipoproteiin kolesterool; LS = vähimruudud; ÜK = üldkolesterool.

Foonstatiin (1002-047): atorvastatiin, simvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin ja lovastatiin.

Foonstatiin (1002-040): atorvastatiin, simvastatiin, pravastatiin.

a. Protsentuaalset muutust algväärtusest analüüsiti kovariatsioonianalüüsiga (ANCOVA), kus ravi ja randomiseerimise kihid olid faktorid ning algne lipiidide parameeter oli ühismuutuja.

Statiinide talumatusega patsiendid

Uuring 1002-048 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga 12-nädalane uuring, mis hindas esetimiibile lisatud Nilemdo efektiivsust LDL-C vähendamisel võrreldes platseeboga suurenenud LDL-C sisaldusega patsientidel, kellel oli anamneesis statiinide talumatus ja kes suutsid taluda vaid kõige väiksemat heakskiidetud statiini algannust. Uuringus osales 269 patsienti, kes randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama bempeedhapet (n = 181) või platseebot (n = 88) lisaks 10 mg esetimiibile ööpäevas 12 nädala jooksul.

Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 64 aastat (vahemik: 30...86 aastat), 55% olid \geq 65-aastased, 61% olid naised, 89% valgenahalised, 8% mustanahalised, 2% asiaadid ja 1% muud. Keskmine LDL-C uuringu alguses oli 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Randomiseerimise ajal sai 33% bempeedhapet saanud patsientidest võrreldes 28%-ga platseebot saanud patsientidest statiinravi väikseimast heakskiidetud annusest väiksemas või sellega võrdses annuses. Bempeedhape vähendas oluliselt LDL-C sisaldust uuringu algusest 12. nädalani võrreldes platseeboga ($p < 0,001$). Bempeedhape vähendas samuti oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja ÜK sisaldust (vt tabel 3).

Uuring 1002-046 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga 24-nädalane uuring, milles hinnati Nilemdo efektiivsust võrreldes platseeboga LDL-C suurenenud sisaldusega patsientidel, kellel oli statiinide talumatus või kes ei talunud vähemalt kaht statiini (üht neist kõige väiksemas annuses). Patsiendid, kes talusid teatud statiini selle heakskiidetud algannusest väiksemas annuses, said jätkata uuringu jooksul ravi selles annuses. Bempeedhappe efektiivsust hinnati 12. nädalal. Uuringus osales 345 patsienti, kes randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama bempeedhapet (n = 234) või platseebot (n = 111) 24 nädala jooksul. Randomiseerimise ajal sai 8% bempeedhapet saanud patsientidest võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientidest statiinravi väikseimast heakskiidetud annusest väiksemas annuses ning 36% bempeedhapet saanud patsientidest võrreldes 30%-ga platseebot saanud patsientidest sai muud lipiide modifitseerivat ravi, mis ei sisaldanud statiine.

Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 65 aastat (vahemik: 26...88 aastat), 58% olid \geq 65-aastased, 56% olid naised, 89% valgenahalised, 8% mustanahalised, 2% asiaadid ja 1% muud. Keskmine LDL-C sisaldus uuringu alguses oli 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempeedhape vähendas võrreldes platseeboga oluliselt LDL-C sisaldust uuringu algusest 12. nädalani ($p < 0,001$). Bempeedhape vähendas samuti oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja ÜK sisaldust (vt tabel 3).

Ravi ilma lipiide modifitseeriva ravita

Uuringus 1002-046 oli bempeedhappe rühmas 133 patsienti ja platseeborühmas 67 patsienti, kes ei saanud lipiide modifitseerivat foonravi. Selles alarühmas vähendas bempeedhappe võrreldes platseeboga oluliselt LDL-C sisaldust uuringu algusest 12. nädalani. Bempeedhappe ja platseebo erinevus LDL-C sisalduse keskmises protsentuaalses muutuses uuringu algusest 12. nädalani oli –22,1% (CI: –26,8%, –17,4%; $p < 0,001$).

Tabel 3. Nilemdo ravitoimed võrreldes platseeboga statiinide talumatusega patsientidel – keskmine protsentuaalne muutus uuringu algusest 12. nädalani

	Uuring 1002-048 (N = 269)		Uuring 1002-046 (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Platseebo n = 88	Nilemdo n = 234	Platseebo n = 111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS-i keskmine	–23,5	5,0	–22,6	–1,2
mitte-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS-i keskmine	–18,4	5,2	–18,1	–0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
LS-i keskmine	–14,6	4,7	–14,7	0,3
ÜK ^a , n	176	82	224	107
LS-i keskmine	–15,1	2,9	–15,4	–0,6

apo B = apolipoproteiin B; HDL-C = suure tihedusega lipoproteiin kolesterool; LDL-C = väikese tihedusega lipoproteiin kolesterool; LS = vähimruudud; ÜK = üldkolesterool.

Foonstatiin (1002-048): atorvastatiin, simvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, lovastatiin.

Foonstatiin (1002-046): atorvastatiin, simvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, lovastatiin.

a. Protsentuaalset muutust algväärtusest analüüsiti kovariatsioonianalüüsiga (ANCOVA), kus ravi ja randomiseerimise kihid olid faktorid ning algne lipiidide parameeter oli ühismuutuja.

Kõigis neljas uuringus täheldati LDL-C algväärtust vähendavat maksimaalset toimet juba 4. nädalal ning efektiivsus oli uuringute jooksul püsiv. Need tulemused olid sarnased kõikides uuringutes vaadeldud alarühmade, sealhulgas vanuse, soo, rassi, etnilise päritolu, piirkonna, diabeedi olemasolu, LDL-C algväärtuse, kehamassiindeksi (KMI), heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja foonravi olemasolu alusel jaotatud alarühmade lõikes.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada bempeedhappega läbi viidud uuringute tulemused 4- kuni alla 18-aastaste laste kohta suurenenud kolesteroolisisalduse ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Farmakokineetilised andmed näitavad, et bempeedhappe imendumise mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni on 3,5 tundi 180 mg Nilemdo tablettide manustamisel.

Bempeedhappe farmakokineetilised parameetrid on esitatud keskmisena (standardhälve (SD)), kui ei ole märgitud teisiti. Bempeedhapet võib pidada eelravimiks, mis aktiveeritakse intratsellulaarselt ACSVL1 poolt ETC-1002-CoA-ks. Tasakaalustaadiumi C_{max} ja AUC olid pärast korduvate annuste manustamist hüperkolesteroleemiaga patsientidele vastavalt 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ ja 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Bempeedhappe tasakaalustaadiumi farmakokineetika oli üldiselt lineaarne vahemikus 120 mg kuni 220 mg. Bempeedhappe farmakokineetika ei esinenud ajast sõltuvaid muutusi pärast soovitatava annuse korduvmanustamist ning bempeedhappe tasakaalustaadium saavutati seitsme päeva pärast. Bempeedhappe keskmine akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 2,3 korda.

Samaaegsel manustamisel toiduga ei olnud mõju bempeedhappe (Nilemdo 180 mg tablettidena) suukaudsele biosaadavusele. Toit aeglustab bempeedhappe imendumise kiirust, kusjuures imendumise kiiruse konstant manustamisel koos toiduga on 0,32/h.

Jaotumine

Bempeedhappe näiv jaotusruumala (V/F) oli 18 l. Bempeedhappe, selle glükuroniid ja selle aktiivne metaboliit ESP15228 seonduvad plasmavalkudega vastavalt 99,3%, 98,8% ja 99,2%. Bempeedhappe ei jaotu erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

In vitro metaboolsete koostoimete uuringud näitavad, et bempeedhapet, selle aktiivset metaboliiti ja glükuroniidvorme ei metaboliseerita ning need ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüüme.

Bempeedhappe esmane eritumistee on metabolism atsuülglükuroniidiks. Samuti konverteeritakse bempeedhappe pöörduvalt aktiivseks metaboliidiks (ESP15228) aldo-ketoreduktaasi aktiivsuse alusel, mida täheldatakse *in vitro* inimese maksas. ESP15228 keskmine plasma AUC metaboliidi/lähteühendi suhe oli pärast korduvannuste manustamist 18% ja jäi aja jooksul konstantseks. Mõlemad ühendid konverteeritakse UGT2B7 poolt *in vitro* inaktiivseteks glükuroniidkonjugaatideks. Bempeedhapet, ESP15228-t ja nende vastavaid konjugeeritud vorme leiti plasmast, kusjuures bempeedhappe moodustas suurema osa (46%) AUC_{0-48 h}-st ja selle glükuroniid oli levimusest järgmine (30%). ESP15228 ja selle glükuroniid moodustasid vastavalt 10% ja 11% plasma AUC_{0-48 h}-st.

Bempeedhappe samaväärse aktiivse metaboliidi (ESP15228) tasakaalustaadiumi C_{max} ja AUC olid hüperkolesteroleemiaga patsientidel vastavalt 3,0 (1,4) µg/ml ja 54,1 (26,4) µg·h/ml. Süsteemse ekspositsiooni ja farmakokineetiliste omaduste alusel andis ESP15228 tõenäoliselt väiksema panuse bempeedhappe kogu kliinilisse aktiivsusse.

Eritumine

Hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsist määratud bempeedhappe kliirens (CL/F) tasakaalutingimustes oli 12,1 ml/min pärast annustamist üks kord ööpäevas; muutumatu bempeedhappe renaalne kliirens moodustas vähem kui 2% üldkliirensist. Bempeedhappe keskmine (SD) poolväärtusaeg inimesel oli 19 (10) tundi tasakaalutingimustes.

Pärast 240 mg bempeedhappe ühekordset suukaudset manustamist (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) leiti uriinist 62,1% koguanusest (bempeedhappe ja selle metaboliidid) peamiselt bempeedhappe atsuülglükuroniidkonjugaadina ning 25,4% leiti roojast. Kokku eritus roojas ja uriinis muutumatu bempeedhappena alla 5% manustatud annusest.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Bempeedhappe farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis tehti kõigi kliiniliste uuringute ühendatud andmete (n = 2261) põhjal, et hinnata neerutalitlust bempeedhappe tasakaalustaadiumi AUC korral, ning üksikannuse farmakokineetika uuringus erineva neerutalitlusega osalejatel. Võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega oli kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel keskmine bempeedhappe ekspositsioon vastavalt 1,4 korda (90% PI: 1,3, 1,4) ja 1,9 korda (90% PI: 1,7, 2,0) suurem (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud; üksikannuse uuringus oli raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel (n = 5) bempeedhappe AUC suurenenud 2,4 korda võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Bempeedhappe kliinilised uuringud ei sisaldanud dialüüsi saavaid lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Bempeedhappe ja selle metaboliidi (ESP15228) farmakokineetikat uuriti normaalse maksatalitlusega või kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh A või B) patsientidel pärast üksikannuse manustamist (n = 8 rühma kohta). Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid bempeedhappe keskmine C_{max} ja AUC vähenenud vastavalt 11% ja 22% kerge maksakahjustusega patsientidel ja vastavalt 14% ja 16% mõõduka maksakahjustusega patsientidel. See ei vähenda tõenäoliselt efektiivsust. Seetõttu ei ole annuse kohandamine kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vajalik.

Bempeedhapet ei uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel.

Teised eripopulatsioonid

Bempeedhappe farmakokineetikat ei mõjutanud vanus, sugu ega rass. Kehamass oli statistiliselt oluline ühismuutuja. Kehamassi väikseim kvartiil (< 73 kg) oli seotud ligikaudu 30% suurema ekspositsiooniga. Ekspositsiooni suurenemine ei olnud kliiniliselt oluline ja kehamassi alusel ei soovitata annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Standardsed genotoksilisuse uuringud ei tuvastanud bempeedhappel mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Kogu eluea kartsinogeensuse uuringutes närilistel suurendas bempeedhappe hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete kasvajate esinemissagedust isastel rottidel ja hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissagedust isastel hiirtel. Et need on näriliste eluea bioanalüüsid sagedad kasvajakasvaja ja tuumori geneesi mehhanism on näriliste spetsiifilise PPAR-alfa aktivatsioonile sekundaarne, ei peeta neid kasvajakasvaja inimestele ohtlikuks.

Maksa massi suurenemine ja hepatotsellulaarne hüpertroofia esinesid rottidel üksnes annuste juures ≥ 30 mg/kg ööpäevas, mis vastab neli korda suuremale ekspositsioonile kui inimestel 180 mg annuse juures, ning need olid osaliselt pöörduvad pärast ühekuulist taastumist. Mõlemal liigil täheldati talutavate annuste manustamisel neile maksatoimetele viitavaid pöörduvaid, soodsaid muutusi laboriparameetrites, erütrotsüütide ja koagulatsiooniparameetrite vähenemist ning jääklämmastiku- ja kreatiniinisalduse suurenemist. Kroonilistes uuringutes oli NOAEL (tähtsatatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase) 10 mg/kg ööpäevas ja 60 mg/kg ööpäevas vastavalt rottidel ja ahvidel ekspositsioonide juures, mis olid alla ja 15 korda üle ekspositsiooni inimestel 180 mg annusega.

Bempeedhappe ei olnud teratogeenne ega toksiline tiinete küülikute loodetele annustes kuni 80 mg/kg ööpäevas ehk 12-kordse süsteemse ekspositsiooni juures inimestel 180 mg annusega. Tiinetel rottidel, kellele anti organogeneesi ajal bempeedhapet annuses 10, 30 ja 60 mg/kg ööpäevas, esines väiksemal arvul eluvõimelisi looteid ja loote kehamassi vähenemist annuse juures ≥ 30 mg/kg ööpäevas ehk neljakordse süsteemse ekspositsiooni juures inimestel 180 mg annusega. Loodete skeletileidude (kõverad abaluu ja roided) suurenenud esinemissagedust esines kõigi annustega ekspositsioonide juures, mis jäävad allapoole süsteemset ekspositsiooni inimestel 180 mg annusega. Pre- ja postnataalse arengu uuringus esinesid tiinetel rottidel, kellele manustati bempeedhapet annuses 5, 10, 20 ja 30 mg/kg ööpäevas tiinuse ja laktatsiooni jooksul, kõrvaltoimed emasloomadel annustega ≥ 20 mg/kg ööpäevas ning elus poegade arvu ja poegade elumuse, poegade kasvu ja õppimisvõime ja mälu vähenemist annustega ≥ 10 mg/kg ööpäevas, kui emaslooma ekspositsioon oli 10 mg/kg ööpäevas, mis on väiksem kui ekspositsioon inimestel 180 mg annusega.

Andmed Nilemdo toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Bempeedhappe manustamine isastele ja emastele rottidele enne paaritumist ning emastele rottidele kuni seitsmenda gestatsioonipäevani põhjustas muutusi inna tsüklilisuses, kollaskehade ja implantaatide arvu vähenemist annustega ≥ 30 mg/kg ööpäevas, samas kui annusega 60 mg/kg ööpäevas ei esinenud toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele ega sperma parameetritele (vastavalt nelja- ja üheksakordne süsteemne ekspositsioon inimestel 180 mg annusega).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Magneesiumstearaat (E470b)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid- (PVC) / alumiiniumblistrid.
Pakendis on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Polüvinüülkloriidist (PVC) /alumiiniumist perforeeritud üksikannusteks jaotatud blistrid.
Pakendis on 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 01.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilemdo 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bempeedhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1425/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/007 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/008 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/004 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/005 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/006 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/009 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/010 50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1425/011 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nilemdo 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilemdo 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bempedhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nilemdo 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid bempeedhape



Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nilemdo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nilemdo võtmist
3. Kuidas Nilemdot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nilemdot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nilemdo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Nilemdo ja kuidas see toimib

Nilemdo on ravim, mis vähendab „halva“ kolesterooli (nimetatakse ka LDL-kolesterooliks) sisaldust veres. Kolesterool on teatud tüüpi rasv.

Nilemdo sisaldab toimeainena bempeedhapet, mis muutub aktiivseks alles pärast maksa jõudmist. Bempeedhape vähendab kolesterooli tootmist maksas ja suurendab LDL-kolesterooli eemaldamist verest, blokeerides kolesterooli tootmiseks vajalikku ensüümi (ATP-tsitraadi lüaas).

Milleks Nilemdot kasutatakse

Nilemdot antakse täiskasvanutele, kellel on primaarne hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia, mis on vere suurt kolesteroolisisaldust põhjustavad seisundid. Seda antakse lisaks kolesteroolisisaldust vähendavale dieedile.

Nilemdot kasutatakse:

- kui olete kasutanud statiini (nt simvastatiini, mis on tavaliselt kasutatav suure kolesteroolisisalduse ravim) ja see ei ole teil piisavalt vähendanud LDL-kolesterooli sisaldust;
- ainuravimina või koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega, kui te ei talu statiine või ei saa neid kasutada.

2. Mida on vaja teada enne Nilemdo võtmist

Nilemdot ei tohi võtta:

- kui olete bempedhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase;
- kui imetate;
- kui võtate rohkem kui 40 mg simvastatiini ööpäevas (samuti kolesteroolisisaldust vähendav ravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nilemdo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud podagra;
- kui teil on rasked neeruprobleemid;
- kui teil on rasked maksaprobleemid.

Teie arst võib teha vereanalüüsi, enne kui hakkate Nilemdot võtma. See näitab, kui hästi teie maks töötab.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Nilemdot alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Selles vanuserühmas ei ole Nilemdot uuritud.

Muud ravimid ja Nilemdo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teatage kindlasti oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis sisaldavad ükskõik milliseid järgmistest toimeainetest:

- atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks ja nimetatakse statiinideks).
Lihasehaiguse risk võib suureneda statiini ja Nilemdo samaaegsel võtmisel. Rääkige oma arstile kohe seletamatust lihasevalust, -hellusest või -nõrkusest;
- bosentaan (kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooniks nimetatava seisundi raviks);
- fimasartaan (kasutatakse kõrge vererõhu ja südamepuudulikkuse raviks);
- asunapreviir, glekapreviir, grasopreviir, voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks).

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase, sest on olemas võimalus, et see võib kahjustada sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, helistage kohe oma arstile ja lõpetage Nilemdo võtmine.

- **Rasedus**
Enne ravi alustamist peate veenduma, et te ei ole rase, ja kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, mida soovib teie arst. Kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette ja teil tekib kõhulahtisus või oksendamine, mis kestab üle kahe päeva, peate kasutama alternatiivset rasestumisvastast meetodit (nt kondoomid, diafragmad) seitsme päeva jooksul pärast sümptomite möödumist.

Kui te pärast ravi alustamist Nilemdoga otsustate, et soovite rasestuda, rääkige sellest oma arstile, sest teie ravi peab muutma.

- **Imetamine**
Ärge võtke Nilemdot imetamise ajal, sest ei ole teada, kas Nilemdo eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nilemdo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Nilemdo sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nilemdot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Neelake tablett tervelt alla koos toiduga või söögikordade vahel.

Kui te võtate Nilemdot rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Nilemdot võtta

Kui märkate, et unustasite võtta:

- selle päeva annuse, võtke vahelejäädud annus ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal järgmisel päeval;
- eelmise päeva annuse, võtke tablett tavapärasel ajal ja ärge võtke vahelejäädud annust.

Kui lõpetate Nilemdo võtmise

Ärge lõpetage Nilemdo võtmist arsti loata, sest teie kolesteroolisisaldus võib jälle suureneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia)
- suurenenud kusihappesisaldus veres, podagra
- valu õlgades, jalgades või kätes
- vereanalüüsi tulemused, mis viitavad maksahäiretele

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- hemoglobiinisalduse vähenemine (vere punalibledes leiduv valk, mis kannab hapnikku)
- kreatiniini ja vere jääklämmastiku sisalduse suurenemine (neerutalitluse laborianalüüsid)
- glomerulaarfiltratsiooni vähenenud kiirus (näitab, kui hästi teie neerud töötavad)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nilemdot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nilemdo sisaldab

- Toimeaine on bempeedhape. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet.
- Teised koostisosad:
 - laktoosmonohüdraat (vt lõigu 2 lõpus „Nilemdo sisaldab laktoosi ja naatriumi“)
 - mikrokristalliline tselluloos (E460)
 - naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) (vt lõigu 2 lõpus „Nilemdo sisaldab laktoosi ja naatriumi“)
 - hüdroksüpropüültselluloos (E463)
 - magneesiumstearaat (E470b)
 - kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
 - osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521)

Kuidas Nilemdo välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad, ovaalsed ja nende ühel küljel on pimetrükk „180“ ja teisel „ESP“. Tableti mõõtmed: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdot turustatakse pakendatult plast-/alumiiniumblistritesse karpides, milles on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või üksikannuste blistritesse, mille karp sisaldab 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

Tootja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.