

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilemdo 180 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgšties.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 180 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 28,5 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta arba beveik balta, ovali, maždaug 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „180“, o kitoje – „ESP“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nilemdo skirtas suaugusiųjų, sergančių pirmine (heterozigotine šeimine ir nešeimine) hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija, papildomam gydymui kartu su dieta:

- derinyje su statinų grupės vaistiniu preparatu arba derinyje su statinų grupės vaistiniu preparatu ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais – pacientams, kuriems nepavyksta pakankamai sumažinti mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio koncentracijos vartojant didžiausią toleruojamą statinų grupės vaistinio preparato dozę (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius), arba
- monoterapija arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais – pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima vartoti statinų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Nilemdo dozė yra viena plėvele dengta 180 mg tabletė, vartojama kartą per parą.

Tuo pat metu taikomas gydymas simvastatinu

Kai Nilemdo skiriamas kartu su simvastatinu, simvastatino dozė turi būti apribota iki 20 mg per parą (arba 40 mg per parą sunkia hipercholesterolemija sergantiems ir didelės širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų rizikos grupės pacientams, kuriems nepavyko pasiekti atitinkamų gydymo tikslų vartojant mažesnes dozes, ir kai nauda, manoma, yra didesnė už galimą riziką) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia. Duomenų apie pacientus su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra < 30 ml/min./1,73 m²), yra nedaug, o tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir taikoma dializė, neatlikta. Skiriant Nilemdo šiems pacientams, gali reikėti papildomai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas. Būtina įvertinti, ar pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nereikia periodiškai atlikti tyrimų kepenų funkcijai įvertinti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nilemdo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtas tabletes reikia vartoti po vieną per burną, pavalgius arba nevalgius. Tabletę reikia nuryti nesmulkinant.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Vartojimas kartu su simvastatinu po > 40 mg per parą doze (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Galima miopatijos rizika tuo pat metu vartojant statinus

Vartojant bempedono rūgštį, didėja statinų koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams, kurie vartoja Nilemdo papildomam gydymui kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, siejamų su didelių statinų dozių vartojimu. Statinai retkarčiais sukelia miopatiją. Retais atvejais miopatija gali pasireikšti rbdomiolizės forma su mioglobinurijos sukeltu ūminiu inkstų nepakankamu arba be jo ir gali sukelti paciento mirtį. Visus pacientus, kurie vartoja Nilemdo kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, reikia informuoti apie galimą padidėjusią miopatijos riziką ir nurodyti kuo skubiau pranešti, jeigu pasireiškia nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų jautrumas (liečiant arba spaudžiant juntamas skausmas) arba raumenų silpnumas. Jeigu tokie simptomai pasireiškia pacientui vartojant Nilemdo ir statinų grupės vaistinį preparatą, reikia įvertinti galimybę sumažinti paskirtą didžiausią to paties statinų grupės vaistinio preparato dozę arba skirti kitą statinų grupės vaistinį preparatą, arba nutraukti Nilemdo vartojimą ir pradėti gydymą kitu lipidų kiekį mažinančiu vaistiniu preparatu, atidžiai stebinti lipidų kiekį ir ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Jeigu miopatija patvirtinama nustačius > 10 kartų viršutinę normos ribą (VNR) viršijantį kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumą, reikia nedelsiant nutraukti Nilemdo ir bet kokio statinų grupės vaistinio preparato, kurį pacientas vartoja kartu su šiuo vaistiniu preparatu, vartojimą.

Pranešimai apie vartojant bempedono rūgštį pacientams, kurie vartojo 40 mg simvastatino dozę, išsivysčiusį miozitą, kai KFK kiekis > 10 kartų viršijo VNR, buvo reti. Kartu su Nilemdo negalima vartoti > 40 mg simvastatino dozių (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume

Vartojant bempedono rūgštį, dėl pernašos baltymo OAT2 slopinimo inkstų kanalėliuose gali padidėti šlapimo rūgšties koncentracija serume, taip pat gali išsivystyti arba paūmėti hiperurikemija ir greičiau išsivystyti podagra pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuota podagra arba kurie yra linkę į podagrą (žr. 4.8 skyrių). Gydytą Nilemdo reikia nutraukti, jeigu pacientui išsivysto hiperurikemija ir kartu pasireiškia podagros simptomų.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta atvejų, kai vartojant bempedono rūgštį kepenų fermentų alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršijo VNR. Šių rodiklių padidėjimas nepasireiškė jokiais simptomais ir pacientams nesukėlė nei bilirubino kiekio padidėjimo iki $\geq 2 \times \text{VNR}$, nei cholestazės. Tęsiant gydymą arba gydymą nutraukus, atsistatė pirminiai ALT ir AST rodikliai. Pradedant gydymą, reikia atlikti tyrimus kepenų funkcijai įvertinti. Jeigu padidėjęs transaminazių aktyvumas išlieka > 3 kartus viršijantis VNR, gydymą Nilemdo reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Sukaupta nedaug patirties, susijusios su pacientų, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai aGFG < 30 ml/min./1,73 m²), gydymu bempedono rūgštimi, o tyrimų su GSIL sergančiais pacientais, kuriems taikoma dializė, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Skiriant Nilemdo šiems pacientams, gali reikėti papildomai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Būtina įvertinti, ar pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nereikia periodiškai atlikti tyrimų kepenų funkcijai įvertinti.

Kontracepcija

Gydymo metu vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Reikia informuoti pacientes, kad, planuodamos pastoti, jos turi nutraukti Nilemdo vartojimą prieš nustodamos naudoti kontracepcijos priemonės.

Pagalbinės medžiagos

Nilemdo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato 180 mg plėvele dengtoje tabletėje (paros dozėje) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis bempedono rūgščiai

Vaistinių preparatų sąveika, kurią lemia nešikliai

In vitro vaistinių preparatų sąveikos tyrimai leidžia manyti, kad bempedono rūgštis, taip pat jos aktyvusis metabolitas ir gliukuronidinė forma nėra medžiagų, kurios paprastai apibūdinamos kaip vaistinių preparatų nešikliai, substratai, išskyrus bempedono rūgšties gliukuronidą, kuris yra OAT3 substratas.

Probenecidas

Gliukuronido konjugacijos inhibitorius probenecidas buvo tiriamas siekiant įvertinti galimą šių inhibitorių įtaką bempedono rūgšties farmakokinetikai. Paskyrus 180 mg bempedono rūgšties dozę esant nuostoviajai probenecido koncentracijai, bempedono rūgšties AUC padidėjo 1,7 karto, o bempedono rūgšties aktyviojo metabolito (ESP15228) AUC – 1,9 karto. Šie padidėjimai nėra kliniškai reikšmingi ir neturi įtakos rekomendacijoms dėl vaistinio preparato dozavimo.

Bempedono rūgšties poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Statinai

Farmakokinetinė sąveika tarp bempedono rūgšties 180 mg dozės ir simvastatino 40 mg, atorvastatino 80 mg, pravastatino 80 mg ir rozuvastatino 40 mg dozių buvo tiriama atliekant klinikinius tyrimus. Suvartojus vieną simvastatino 40 mg dozę esant nuostoviajai bempedono rūgšties koncentracijai vartojant 180 mg dozę, simvastatino rūgšties ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Kartu su bempedono rūgšties 180 mg doze pavartojus atorvastatino, pravastatino ir rozuvastatino (po vieną dozę), šių vaistinių preparatų ir (arba) jų pagrindinių metabolitų AUC padidėjo 1,4–1,5 karto. Didesni padidėjimai nustatyti, kai šie statinai buvo vartojami kartu su terapinę dozę viršijančia 240 mg bempedono rūgšties doze (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika, kurią lemia nešikliai

Esant kliniškai svarbiai koncentracijai, bempedono rūgštis ir jos gliukuronidas silpnai slopina OATP1B1 ir OATP1B3. Bempedono rūgštį vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1 arba OATP1B3 substratai (pvz., bozentanu, fimasartanu, asunapreviru, glekapreviru, grazopreviru, voksilapreviru, ir tokiais statinais kaip atorvastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas, rozuvastatinas ir simvastatinas (žr. 4.4 skyrių)), šių vaistinių medžiagų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Bempedono rūgštis *in vitro* slopina OAT2. Gali būti, kad būtent dėl šio mechanizmo šiek tiek padidėja kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracija serume (žr. 4.8 skyrių). Bempedono rūgščiai slopinant OAT2, taip pat gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra OAT2 substratai, koncentracija plazmoje. Esant kliniškai svarbiai koncentracijai, bempedono rūgštis taip pat gali silpnai slopinti OAT3.

Ezetimibas

Suvartojus vieną ezetimibo dozę esant nuostoviajai bempedono rūgšties koncentracijai, bendro ezetimibo (ezetimibo ir jo gliukuronidinės formos) ir ezetimibo gliukuronido AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 1,6 ir 1,8 karto. Tikėtina, kad šį padidėjimą lėmė tai, kad bempedono rūgštis slopina OATP1B1, todėl mažėja ezetimibo gliukuronido absorbcija kepenyse, o dėl to sumažėja ir jo eliminacija. Ezetimibo AUC ir C_{max} padidėjo mažiau nei 20 %. Šie padidėjimai nėra kliniškai reikšmingi ir neturi įtakos rekomendacijoms dėl vaistinio preparato dozavimo.

Kita tirta sąveika

Bempedono rūgštis neturėjo įtakos nei metformino farmakokinetikai ir farmakodinamikai, nei geriamojo kontraceptiko su noretindronu ir etinilestradioliu farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nilemdo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Duomenų apie bempedono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti bempedono rūgšties tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi bempedono rūgštis slopina cholesterolio sintezę ir galimai slopina kitų cholesterolio darinių, kurie yra būtini normaliam vaisiaus vystymuisi, sintezę, nėščiujų vartojamas Nilemdo gali pakenkti vaisiui. Nilemdo vartojimą reikia nutraukti iki pastojant arba tuoj pat, kai tik nustatomas nėštumas (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar bempedono rūgštis / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų Nilemdo vartojančioms moterims negalima žindyti savo kūdikių. Nilemdo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie Nilemdo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, manoma, kad Nilemdo neturi poveikio reprodukcijai arba vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nilemdo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bempedono rūgšties saugumo duomenys buvo gauti atliekant 4 kontroliuojamus III fazės tyrimus (N = 3 621), kuriuose dalyvavo hipercholesterolemija sergantys pacientai, vartojantys didžiausią toleruojamą statinų dozę (2 tyrimai, n = 3 008), ir pacientai, nevartojantys statinų arba vartojantys mažas jų dozes (2 tyrimai; n = 613). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant bempedono rūgštį pagrindinių tyrimų metu, buvo hiperurikemija (3,8 %), galūnių skausmas (3,1 %) ir anemija (2,5 %). Nustatyta, kad bempedono rūgšties grupėje buvo daugiau pacientų nei placebo grupėje, kurie nutraukė gydymą dėl raumenų spazmų (0,7 % plg. su 0,3 %), viduriavimo (0,5 % plg. su < 0,1 %), galūnių skausmo (0,4 % plg. su 0 %) ir pykinimo (0,3 % plg. su 0,2 %), nors skirtumai tarp bempedono rūgšties ir placebo grupių nebuvo reikšmingi.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant bempedono rūgštį, nurodytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Dažnas
	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Podagra	Dažnas
	Hiperurikemija ^a	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas	Dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Nedažnas
	Padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai	Nedažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Nedažnas
	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje	Nedažnas
	Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis	Nedažnas

a. Hiperurikemija apima hiperurikemiją ir padidėjusią šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Gauta pranešimų apie padidėjusį transaminazių (AST ir (arba) ALT) aktyvumą bempedono rūgštį vartojančių pacientų serume. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus, padidėjęs ($\geq 3 \times$ VNR) kepenų transaminazių aktyvumas nustatytas 0,7 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 0,3 % placebo vartojusių pacientų. Vartojant bempedono rūgštį padidėjus transaminazių aktyvumui, kitų sutrikusios kepenų funkcijos požymių nepasireiškė (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume

Atliekant klinikinius tyrimus su bempedono rūgštimi, nustatyta, kad, galimai dėl to, kad bempedono rūgštis slopina OAT2 inkstų kanalėliuose, didėja šlapimo rūgšties koncentracija serume (žr. 4.5 skyrių). Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus tyrimus, vartojant bempedono rūgštį, 12-ą savaitę šlapimo rūgšties koncentracija buvo vidutiniškai 0,8 mg/dl (47,6 mikromolio/l) didesnė, nei prieš pradėdant vartoti šį vaistinį preparatą. Šlapimo rūgšties koncentracija serume paprastai padidėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, o nutraukus gydymą sumažėdavo iki pradinio lygio. Podagra diagnozuota 1,4 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.4 skyrių). Abiejose gydymo grupėse podagra buvo dažniau nustatoma tiems pacientams, kuriems praityje buvo diagnozuota podagra ir (arba) kurių pradinė šlapimo rūgšties koncentracija viršijo VNR.

Poveikis kreatinino koncentracijai serume ir šlapalo koncentracijai kraujyje

Nustatyta, kad vartojant bempedono rūgštį, padidėja kreatinino koncentracija serume ir šlapalo koncentracija kraujyje (angl. *blood urea nitrogen*, BUN) reikšmė. Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus tyrimus, vartojant bempedono rūgštį, 12-ą savaitę kreatinino koncentracija serume buvo vidutiniškai 0,05 mg/dl (4,4 mikromolio/l), o BUN – 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) didesnė, nei prieš pradėdant vartoti šį vaistinį preparatą. Kreatinino koncentracija serume ir BUN paprastai padidėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, vėliau nekito, o nutraukus gydymą sumažėdavo iki pradinio lygio.

Nustatytas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas gali būti susijęs su tuo, kad bempedono rūgštis slopina nuo OAT2 priklausomą kreatinino išsiskyrimą inkstų kanalėliuose (žr. 4.5 skyrių). Tai yra vaistinio preparato ir endogeninio substrato sąveika ir atrodo, kad tai nėra pablogėjusios inkstų funkcijos požymis. Į šį poveikį reikia atsižvelgti vertinant Nilemdo gydomų pacientų apskaičiuotojo kreatinino klirenso pokyčius, ypač sergančiųjų ligomis arba vartojančiųjų vaistinius preparatus, dėl kurių būtina stebėti apskaičiuotąjį kreatinino klirensą.

Sumažėjusi hemoglobino koncentracija

Atliekant klinikinius tyrimus su bempedono rūgštimi, nustatyta hemoglobino koncentracijos sumažėjimo atvejų. Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus tyrimus, nuo gydymo pradžios hemoglobino koncentracija ≥ 20 g/l sumažėjo ir žemiau apatinės normos ribos (ANR) nukrito 4,6 % bempedono rūgšties grupės pacientų ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Hemoglobinas daugiau nei 50 g/l sumažėjo ir žemiau ANR nukrito panašiai tiek pat bempedono rūgštį ir placebo vartojusių pacientų (atitinkamai 0,2 % ir 0,2 % pacientų). Hemoglobino koncentracija paprastai sumažėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, o nutraukus gydymą padidėdavo iki pradinio lygio. Iš pacientų, kurių hemoglobino koncentracija iki pradedant gydymą atitiko normos ribas, gydymo laikotarpiu hemoglobino koncentracija žemiau ANR nukrito 1,4 % bempedono rūgšties grupės pacientų ir 0,4 % placebo grupės pacientų. Anemija nustatyta 2,5 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 1,6 % pacientų, kurie vartojo placebo.

Senyvi pacientai

Iš 3621 paciento, kurie buvo gydomi bempedono rūgštimi atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, 2098 (58 %) buvo > 65 metų amžiaus. Jokių bendrų saugumo skirtumų tarp senyvų ir jaunesnių pacientų populiacijų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams buvo skiriamos iki 240 mg paros dozės (1,3 karto didesnės už patvirtintą rekomenduojamą dozę), bet dozė apribojančio toksiškumo požymių nenustatyta.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, esant ekspozicijai, kuri iki 14 kartų viršijo ekspoziciją, susidarantią vartojant bempedono rūgštį po 180 mg kartą per parą, nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Nėra jokių konkrečių gydymo priemonių, kurias būtų galima taikyti perdozavus Nilemdo. Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia gydyti simptomiškai ir pagal poreikį reikia taikyti pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX15.

Veikimo mechanizmas

Bempedono rūgštis yra adozinotrifosfato citrato liazės (ATCL) inhibitorius, kuris mažina mažo tankio lipidų cholesterolio (MTL-C) kiekį slopindamas cholesterolio sintezę kepenyse. ATCL yra fermentas, susidarantis prieš susidarant 3-hidroksi-3-metil-glutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazei cholesterolio biosintezės reakcijų sekoje. Bempedono rūgštį turi aktyvinti kofermentas A (CoA), veikiant labai ilgą grandinę acil-CoA sintetazei 1 (ACSVL1), taip bempedono rūgštis virsta į ETC-1002-CoA. Didžiausia ACSVL1 raiška yra kepenyse, o ne skeleto raumenyse. ETC-1002-CoA slopinant ATCL, slopinama cholesterolio sintezė kepenyse, o skatinant mažo tankio lipoproteinų receptorių atsaką, mažėja MTL-C koncentracija kraujyje. Be to, ETC-1002-CoA slopinant ATCL, tuo pat metu slopinama kepenų riebalų rūgščių biosintezė.

Farmakodinaminis poveikis

Hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantiems pacientams bempedono rūgštį vartojant vieną ir kartu su kitais lipidus modifikuojančiais vaistiniais preparatais, mažėja MTL-C, ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (ne DTL-C), apolipoproteino B (apo B) ir bendro cholesterolio (BC) koncentracija.

Kadangi diabetu sergantiems pacientams kyla didesnė aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizika, į bempedono rūgšties klinikinius tyrimus buvo įtraukti cukriniu diabetu sergantys pacientai. Placebą vartojusių cukriniu diabetu sergančių pacientų HbA1c koncentracija buvo mažesnė (vidutiniškai 0,2 %). Diabetu nesergančių pacientų pogrupyje HbA1c koncentracijos skirtumo tarp vartojusių bempedono rūgštį ir placebą nenustatyta, hipoglikemijos atvejų skaičiaus skirtumų taip pat nenustatyta.

Širdies elektrofiziologija

240 mg dozėmis (1,3 karto didesnėmis už patvirtintą rekomenduojamą dozę) vartojama bempedono rūgštis nesukelia kliniškai svarbaus QT intervalo pailgėjimo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nilemdo poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir su jomis susijusiam mirtingumui dar neištirtas.

Nilemdo veiksmingumas buvo tiriamas atliekant keturis daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 3623 hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantys suaugę pacientai, iš kurių 2425 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti bempedono rūgštį. Visi pacientai kartą per parą gerdavo bempedono rūgšties 180 mg dozę arba placebą. Atliekant du tyrimus, pacientai jau buvo gydomi lipidus modifikuojančiais vaistiniais preparatais, t. y., vartojo didžiausią toleruojamą statinų grupės vaistinio preparato dozę kartu su kitais lipidus modifikuojančiais vaistiniais preparatais arba be jų. Du tyrimai buvo atliekami su pacientais, kuriems buvo nustatytas statinų netoleravimas. Atliekant visus III fazės tyrimus, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinis MTL-C koncentracijos procentinis sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės, lyginant su placebo grupės rezultatais.

Gydymas vaistinių preparatų deriniu su statiniais

Tyrimas Nr. 1002-047 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 52 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantys pacientai. Nilemdo veiksmingumas buvo vertinamas 12-ą savaitę. Tyrime dalyvavo 779 pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1, kaip papildomas vaistinis preparatas taikant gydymą didžiausia toleruojama lipidų koncentraciją mažinančio vaistinio preparato doze, buvo paskirta bempedono rūgštis (n = 522) arba placebo (n = 257). Buvo nustatyta, kad gydymas didžiausia toleruojama lipidų kieki mažinančio vaistinio preparato doze – tai gydymas tik didžiausia toleruojama statinų grupės vaistinio preparato doze (taikyti įvairūs gydymo statiniais planai, įskaitant gydymą ne kasdien vartojamu vaistiniu preparatu, nuo netaikomo gydymo statiniais iki gydymo labai mažomis statinų dozėmis) arba derinyje su ja vartojant kitų lipidų kieki mažinančių vaistinių preparatų. Pacientai, kurie vartojo 40 mg arba didesnes simvastatino paros dozes, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradėdant gydymą buvo 64 metai (nuo 28 iki 91 metų), 51 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 36 % buvo moterys, 94 % buvo baltaodžiai, 5 % – juodaodžiai ir 1 % – azijiečiai. Prieš pradėdant gydymą, vidutinė MTL-C koncentracija buvo 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Atsitiktinių imčių etape gydymas statiniais buvo taikomas 91 % pacientų, didelio intensyvumo gydymas statiniais – 53 % pacientų. Palyginti su placebo, vartojant bempedono rūgštį, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės MTL-C koncentracija reikšmingai sumažėjo (p < 0,001). Bempedono rūgštis taip pat reikšmingai sumažino ne DTL-C, apo B ir BC koncentraciją.

Tyrimas Nr. 1002-040 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, 52 savaičių trukmės tyrimas, kurio metu siekta įvertinti bempedono rūgšties saugumą ir veiksmingumą, gydant hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergančius pacientus. Nilemdo veiksmingumas buvo vertinamas 12-ą savaitę. Tyrime dalyvavo 2230 pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1, kaip papildomas vaistinis preparatas kartu su gydymu didžiausia toleruojama lipidų koncentraciją mažinančio vaistinio preparato doze, paskirta bempedono rūgštis (n = 1488) arba placebo (n = 742). Gydymas didžiausia toleruojama lipidų kieki mažinančio vaistinio preparato doze buvo apibrėžiamas kaip gydymas tik didžiausia toleruojama statinų grupės vaistinio preparato doze (įskaitant gydymo statiniais režimus, išskyrus vartojimą ne kasdien ir labai mažų dozių vartojimą) atskirai arba derinyje su ja vartojant kitų lipidų kieki mažinančių vaistinių preparatų. Pacientai, kurie vartojo 40 mg arba didesnes simvastatino paros dozes, ir pacientai, vartojantys PCSK9 inhibitorių, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradėdant gydymą buvo 66 metai (nuo 24 iki 88 metų), 61 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 27 % buvo moterys, 96 % buvo baltaodžiai, 3 % – juodaodžiai ir 1 % – azijiečiai. Prieš pradėdant gydymą, vidutinė MTL-C koncentracija buvo 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). Atsitiktinių imčių etape gydymas statiniais buvo taikomas visiems pacientams, didelio intensyvumo gydymas statiniais – 50 % pacientų. Palyginti su placebo, vartojant bempedono rūgštį, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės MTL-C koncentracija reikšmingai sumažėjo (p < 0,001). Palyginti su placebo grupe, 12-ą savaitę bempedono rūgšties grupėje buvo reikšmingai daugiau pacientų (32 % plg. su 9 %, p < 0,001), kurių MTL-C koncentracija sumažėjo iki < 70 mg/dl (< 1,81 mmol/l), bempedono rūgštis taip pat reikšmingai sumažino ne DTL-C, apo B ir BC koncentraciją (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Gydomo Nilemdo poveikis pirmine hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantiems pacientams, palyginti su placebo (vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės)

	Tyrimas Nr. 1002-047 (N = 779)		Tyrimas Nr. 1002-040 (N = 2 230)	
	Nilemdo n = 522	Placebas n = 257	Nilemdo n = 1 488	Placebas n = 742
MTL-C ^a , n	498	253	1 488	742
MK vidurkis	-15,1	2,4	-16,5	1,6
ne DTL-C ^a , n	498	253	1 488	742
MK vidurkis	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1 485	736
MK vidurkis	-9,3	3,7	-8,6	3,3
BC ^a , n	499	253	1 488	742
MK vidurkis	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteinas B; DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; MK = mažiausi kvadratai; BC = bendras cholesterolis.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas (tyrimas Nr. 1002-047): atorvastatinas, simvastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas ir lovastatinas.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas (tyrimas Nr. 1002-040): atorvastatinas, simvastatinas ir pravastatinas.

a. Procentinis pokytis nuo gydymo pradžios buvo analizuojamas taikant kovariantų analizę (ANCOVA), kurioje gydymo ir atsitiktinių imčių sluoksniai buvo naudojami kaip faktoriai, o pradinis lipidų rodiklis – kaip kovariantas.

Statinų netoleruojantys pacientai

Tyrimas Nr. 1002-048 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, 12 savaičių trukmės tyrimas, skirtas, lyginant su placebo, įvertinti Nilemdo veiksmingumą siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją, kai jis skiriamas ezetimibu gydomiems pacientams, kurių MTL-C koncentracija padidėjusi ir kuriems praecityje nustatytas statinų netoleravimas ir kurie netoleravo didesnės nei mažiausios patvirtintos pradinės statinų grupės vaistinio preparato dozės. Tyrime dalyvavo 269 pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1, kaip papildomas vaistinis preparatas kartu su ezetimibo 10 mg paros doze, 12-ai savaičių buvo paskirta bempedono rūgštis (n = 181) arba placebo (n = 88).

Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradėdant gydymą buvo 64 metai (nuo 30 iki 86 metų), 55 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 61 % buvo moterys, 89 % buvo baltaodžiai, 8 % – juodaodžiai, 2 % – azijiečiai ir 1 % – kitų rasių. Vidutinė pradinė MTL-C koncentracija buvo 127,6 mg/dl (3,3 mmol). Atsitiktinių imčių etape 33 % bempedono rūgštį vartojančių pacientų ir 28 % placebo vartojančių pacientų buvo taikomas gydymas mažiausia patvirtinta ar dar mažesnėmis statinų grupės vaistinio preparato dozėmis. Palyginti su placebo, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės bempedono rūgštis reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją (p < 0,001). Vartojant bempedono rūgštį, taip pat reikšmingai sumažėjo ne DTL-C, apo B ir BC koncentracija (žr. 3 lentelę).

Tyrimas Nr. 1002-046 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 24 savaičių trukmės tyrimas, skirtas, lyginant su placebo, įvertinti Nilemdo veiksmingumą gydant statinų netoleruojančius arba dviejų ar daugiau statinų, iš kurių vienas vartojamas mažiausiomis dozėmis, netoleruojančius pacientus, kurių MTL-C koncentracija padidėjusi. Pacientams, kurie toleravo už patvirtintą pradinę dozę mažesnę statinų grupės vaistinio preparato dozę, buvo leista toliau vartoti tą dozę viso tyrimo laikotarpiu. Bempedono rūgšties veiksmingumas buvo vertinamas 12-ą savaitę. Tyrime dalyvavo 345 pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1, buvo paskirta 24 savaites vartoti bempedono rūgštį (n = 234) arba placebo (n = 111). Atsitiktinių imčių etape 8 % bempedono rūgštį ir 10 % placebo vartojančių pacientų buvo taikomas gydymas mažesnėmis nei patvirtinta statinų dozėmis, 36 % bempedono rūgštį ir 30 % placebo vartojančių pacientų vartojo kitų lipidus modifikuojančių vaistinių preparatų (ne statinų).

Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradedant gydymą buvo 65 metai (nuo 26 iki 88 metų), 58 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 56 % buvo moterys, 89 % buvo baltaodžiai, 8 % – juodaodžiai, 2 % – azijiečiai ir 1 % – kitų rasių. Vidutinė pradinė MTL-C koncentracija buvo 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Palyginti su placebo, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės bempedono rūgštis reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją ($p < 0,001$). Vartojant bempedono rūgštį, taip pat reikšmingai sumažėjo ne DTL-C, apo B ir BC koncentracija (žr. 3 lentelę).

Gydymas nevartojant lipidus modifikuojančių vaistinių preparatų

Atliekant tyrimą Nr. 1002-046, 133 bempedono rūgšties grupės pacientams ir 67 placebo grupės pacientams nebuvo taikomas gydymas lipidus modifikuojančiais vaistiniais preparatais. Palyginti su placebo, šiame pogrupyje nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės bempedono rūgštis reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją. MTL-C koncentracijos vidutinio procentinio pokyčio skirtumas vartojant bempedono rūgštį ir placebo buvo -22,1 % (PI: -26,8 %, -17,4 %; $p < 0,001$).

3 lentelė. Gydymo Nilemdo poveikis statinų netoleruojantiems pacientams, palyginti su placebo (vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios iki 12 savaitės)

	Tyrimas Nr. 1002-048 (N = 269)		Tyrimas Nr. 1002-046 (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Placebas n = 88	Nilemdo n = 234	Placebas n = 111
MTL-C ^a , n	175	82	224	107
MK vidurkis	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
ne DTL-C ^a , n	175	82	224	107
MK vidurkis	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
MK vidurkis	-14,6	4,7	-14,7	0,3
BC ^a , n	176	82	224	107
MK vidurkis	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B = apolipoproteinas B; DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; MK = mažiausi kvadratai; BC = bendras cholesterolis.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas (tyrimas Nr. 1002-048): atorvastatinas, simvastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas, lovastatinas.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas (tyrimas Nr. 1002-046): atorvastatinas, simvastatinas, pitavastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas, lovastatinas.

a. Procentinis pokytis nuo gydymo pradžios buvo analizuojamas taikant kovariantų analizę (ANCOVA), kurioje gydymo ir atsitiktinių imčių sluoksniai buvo naudojami kaip faktoriai, o pradinis lipidų rodiklis – kaip kovariantas.

Atliekant visus keturis tyrimus, didžiausias MTL-C koncentraciją mažinantis poveikis nustatytas 4-ą savaitę ir vaistinis preparatas išliko veiksmingas visą šių tyrimų laikotarpį. Šie rezultatai buvo panašūs visuose šių tyrimų metu tirtuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo pacientų amžiaus, lyties, rasės, etninės kilmės, regiono, diabeto ligos istorijos, pradinės MTL-C koncentracijos, kūno masės indekso (KMI), sergamumo heterozigotine šeimine hipercholesterolemija ir jau vartojamų vaistinių preparatų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti bempedono rūgšties tyrimų su vaikų nuo 4 iki mažiau nei 18 metų populiacija duomenis padidėjusiam cholesteroliumi gydyti. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad vartojant Nilemdo 180 mg tabletes laiko iki bempedono rūgšties didžiausios koncentracijos susidarymo mediana yra 3,5 val. Pateikti bempedono rūgšties

farmakokinetiniai parametrai – tai parametų vidurkiai (standartinis nuokrypis (SN)), nebent būtų nurodyta kitaip. Bempedono rūgštį galima laikyti provaistu, kuris ląstelių viduje aktyvinamas ACSVL1, virsta į ETC-1002-CoA. Bempedono rūgšties C_{max} ir AUC esant nuostoviai koncentracijai hipercholesterolemija sergantiems pacientams išgėrus kelias jos dozes buvo atitinkamai 24,8 (6,9) mikrogramo/ml ir 348 (120) mikrogramai·h/ml. Vartojant 120–220 mg dozę, esant nuostoviai koncentracijai, bempedono rūgšties farmakokinetika buvo daugiausia tiesinė. Pakartotinai pavartojus rekomenduojamą dozę nuo laiko priklausomų bempedono rūgšties farmakokinetikos pokyčių nenustatyta, o nuostovioji bempedono rūgšties koncentracija susidarė po 7 dienų. Vidutinis bempedono rūgšties akumuliacijos santykis buvo maždaug 2,3.

Vartojant Nilemdo 180 mg tabletes, tuo pat metu vartojamas maistas neturėjo įtakos bempedono rūgšties biologiniam įsisavinamumui per virškinimo traktą. Maistas sulėtina bempedono rūgšties absorbciją, po valgio jos absorbcijos greičio konstanta yra 0,32/h.

Pasiskirstymas

Tariamasis bempedono rūgšties pasiskirstymo tūris (V/F) buvo 18 l. Prie plazmos baltymų jungiasi atitinkamai 99,3 %, 98,8 % ir 99,2 % bempedono rūgšties, jos gliukuronido ir aktyviojo metabolito ESP15228. Bempedono rūgštis nepatenka į raudonąsias kraujo ląsteles.

Biotransformacija

In vitro metabolinės sąveikos tyrimų duomenys leidžia manyti, kad citochromo P450 fermentai nemetabolizuoja bempedono rūgšties, jos aktyviojo metabolito ir gliukuronidinių formų ir kad bempedono rūgštis, jos aktyvusis metabolitas ir gliukuronidinės formos neslopina ir neindukuoja šių fermentų.

Daugiausia bempedono rūgšties eliminuojama vykstant metabolizmui ir jai pavirstant į acilgliukuronidą. Bempedono rūgštis taip pat grįžtamai virsta į aktyvųjį metabolitą (ESP15228) dėl *in vitro* nustatyto aldo-keto reduktazės aktyvumo žmogaus kepenyse. Vidutinis ESP15228 metabolito ir pirminio vaistinio preparato plazmos AUC santykis po kartotinių dozių buvo 18 % ir ilgainiui nekito. Veikiant UGT2B7 abu junginiai *in vitro* virsta į neaktyvius gliukuronido konjugatus. Plazmoje rasta bempedono rūgšties, ESP15228 ir jų atitinkamų konjugotų formų, bempedono rūgščiai sudarant didžiąją (46 %) AUC_{0-48h} dalį, o jos gliukuronidui sudarant antrą pagal dydį AUC_{0-48h} dalį (30 %). ESP15228 ir jo gliukuronidas sudarė atitinkamai 10 % ir 11 % plazmos AUC_{0-48h} .

Esant nuostoviai koncentracijai lygiaverčio stiprumo bempedono rūgšties aktyviojo metabolito (ESP15228) C_{max} ir AUC hipercholesterolemija sergančių pacientų plazmoje buvo atitinkamai 3,0 (1,4) mikrogramo/ml ir 54,1 (26,4) mikrogramo·h/ml. Atsižvelgiant į sisteminę ekspoziciją ir farmakokinetines savybes, tikėtina, kad ESP15228 nedaug prisidėjo prie bendro klinikinio bempedono rūgšties aktyvumo.

Eliminacija

Esant nuostoviai koncentracijai bempedono rūgšties klirensas (CL/F), nustatytas atlikus hipercholesterolemija sergančių pacientų populiacijos FK analizę, buvo 12,1 ml/min., kai vaistinis preparatas vartojamas kartą per parą. Nepakitusios bempedono rūgšties klirensas per inkstus sudarė mažiau nei 2 % bendro klirenso. Vidutinis (SN) bempedono rūgšties pusinės eliminacijos laikas esant nuostoviai koncentracijai buvo 19 (10) valandų.

Išgėrus vieną 240 mg bempedono rūgšties dozę (1,3 karto didesnę už patvirtintą rekomenduojamą dozę), 62,1 % visos dozės (bempedono rūgšties ir jos metabolitų) išsiskyrė su šlapimu bempedono rūgšties acilgliukuronido konjugato forma, 25,4 % – su išmatomis. Mažiau nei 5 % suvartotos dozės išsiskyrė su išmatomis ir šlapimu nepakitusios bempedono rūgšties forma.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Bempedono rūgšties farmakokinetika buvo vertinama atliekant populiacijos FK analizę, įtraukiant jungtinius visų klinikinių tyrimų duomenis ($n = 2\,261$), kuriais siekta įvertinti inkstų funkcijos įtaką nuostoviosios koncentracijos bempedono rūgšties AUC, ir atliekant vienos dozės farmakokinetikos tyrimą su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo skirtingų laipsnių. Palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, vidutinė bempedono rūgšties ekspozicija pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 1,4 karto (90 % PI: 1,3; 1,4) ir 1,9 karto (90 % PI: 1,7; 2,0) didesnė (žr. 4.4 skyrių).

Surinkta nepakankamai informacijos apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Atliekant vienos dozės tyrimą, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ($n = 5$), bempedono rūgšties AUC buvo 2,4 karto didesnis už pacientų, kurių inkstų funkcija nebuvo sutrikusi. Į bempedono rūgšties klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti GSIL sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma dializė (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Bempedono rūgšties ir jos metabolito (ESP15228) farmakokinetika buvo tiriama vertinant pacientų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi, ir pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), duomenis išgėrus vienkartinę bempedono rūgšties dozę ($n = 8$ kiekvienoje grupėje). Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, bempedono rūgšties vidutinė C_{\max} ir vidutinis AUC buvo atitinkamai 11 % ir 22 % mažesni, o pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, – atitinkamai 14 % ir 16 % mažesni. Manoma, kad dėl to vaistinio preparato veiksmingumas neturėtų būti mažesnis. Todėl pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebūtina koreguoti vaistinio preparato dozės.

Bempedono rūgšties tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neatlikta.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientų amžius, lytis ir rasė neturėjo įtakos bempedono rūgšties farmakokinetikai. Kūno svoris buvo statistiškai reikšmingas kovariantas. Žemiausia kūno svorio kvartilė ($< 73 \text{ kg}$) buvo susijusi su maždaug 30 % didesne ekspozicija. Ekspozicijos padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas, todėl koreguoti vaistinio preparato dozės pagal paciento svorį nerekomenduojama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Naudojant standartinį genotoksiškumo tyrimų rinkinį, galimo mutageninio arba klastogeninio bempedono rūgšties poveikio nenustatyta. Atliekant visos gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimus su graužikais, naudojant bempedono rūgštį, tarp žiurkių patinų nustatyta daugiau hepatoceliulinės karcinomos ir folikulinio skydliaukės vėžio atvejų, o tarp pelių patinų – daugiau hepatoceliulinės karcinomos atvejų. Kadangi atliekant graužikų gyvenimo trukmę apimančias bioanalizes šiems gyvūnams nustatomi tokie patys navikai, o jų onkogenizės mechanizmas paleidžiamas vykstant PPAR alfa receptorių aktyvinimui, kuris būdingas tik graužikams, laikoma, kad žmonėms nėra šių naviko išsivystymo rizikos.

Bempedono rūgštį naudojant po $\geq 30 \text{ mg/kg}$ per parą arba esant 4 kartus didesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, tik žiurkėms nustatyta padidėjusi kepenų masė ir hepatoceliulinė hipertrofija ir po mėnesio atsigavimo laikotarpio šie rodikliai iš dalies normalizavosi. Naudojant toleruojamas dozes, abiejų rūšių gyvūnams nustatyti grįžtami, nekenksmingi tokį poveikį kepenims rodantys laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus ir krešėjimo rodiklių sumažėjimas ir šlapalo azoto bei kreatinino koncentracijos padidėjimas. Atliekant ilgalaikius tyrimus, esant ne daugiau kaip 15 kartų didesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę,

Žiurkėms ir beždžionėms nustatyta nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) buvo atitinkamai 10 ir 60 mg/kg per parą.

Duodant iki 80 mg/kg bempedono rūgšties paros dozes arba esant 12 kartų didesnei sisteminei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, teratogeninio ir toksinio poveikio vaikingų triušių embrionams ar vaisiams nenustatyta. Organų genezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms duodant bempedono rūgštį po 10, 30 ir 60 mg/kg per parą, gyvybingų vaisių skaičius buvo mažesnis, o bempedono rūgštį naudojant po ≥ 30 mg/kg per parą arba esant 4 kartus didesnei sisteminei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, sumažėjo vaisių kūno svoris. Naudojant visas dozes, esant mažesnei sisteminei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, nustatyta daugiau vaisiaus skeleto deformacijų (sulinkusių menčių ir šonkaulių) atvejų. Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, vaikingoms žiurkėms visą gestacijos ir laktacijos laikotarpį naudojant bempedono rūgštį po 5, 10, 20 ir 30 mg/kg per parą, nepageidaujamas poveikis vaikingoms patelėms pasireiškė naudojant ≥ 20 mg/kg dozes, o duodant ≥ 10 mg/kg paros dozes, kai vaistinio preparato ekspozicija vaikingų patelių organizme siekė 10 mg/kg per parą, t. y., esant mažesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, gyvų jauniklių skaičius sumažėjo, sutrumpėjo jų išgyvenimo trukmė, taip pat suprastėjo jų augimas ir gebėjimas mokytis bei atmintis.

Duomenų apie Nilemdo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Bempedono rūgštį naudojant žiurkių patinams ir patelėms prieš poravimąsi ir patelėms iki 7-os gestacijos dienos, duodant ≥ 30 mg/kg paros dozes, nustatyta rujos ciklo pokyčių ir sumažėjęs *corpora lutea* ir gimdoje įsitvirtinusių embrionų skaičius, o naudojant 60 mg/kg paros dozes, poveikio patinų ir patelių vaisingumui arba žiurkių spermoms parametrams nenustatyta (esant atitinkamai 4 ir 9 kartus didesnei sisteminei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas (E470b)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis / PEG (E1521)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido (PVC) / aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuočių dydžiai – 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių.
Perforuotos dalomosios polivinilchlorido (PVC) / aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuočių dydžiai – 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. balandžio 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilemdo 180 mg plėvele dengtos tabletės
bempedono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgštis.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
50 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/20/1425/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/007 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/002 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1425/003 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/008 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1425/004 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/005 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1425/006 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/009 10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/010 50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1425/011 100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilemdo 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilemdo 180 mg plėvele dengtos tabletės
bempedono rūgštis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nilemdo 180 mg plėvele dengtos tabletės bempedono rūgštis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nilemdo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nilemdo
3. Kaip vartoti Nilemdo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip vartoti Nilemdo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nilemdo ir kam jis vartojamas

Kas yra Nilemdo ir kaip jis veikia

Nilemdo – tai vaistas, kurį vartojant mažėja tam tikros rūšies riebalų, vadinamojo blogojo cholesterolio (dar vadinamo MTL cholesteroliu), kiekis kraujyje.

Nilemdo sudėtyje yra veikliosios medžiagos bempedono rūgštis, kuri yra neaktyvi, kol nepatenka į kepenis, kuriose ji virsta aktyvia medžiaga. Bempedono rūgštis slopina cholesterolio gamybą kepenyse ir skatina MTL cholesterolio pašalinimą iš kraujo, blokuodamas fermentą (ATP citrato liažę), kuris yra būtinas cholesterolio gamybai.

Kam Nilemdo vartojamas

Nilemdo skiriamas suaugusiesiems, kuriems diagnozuota pirminė hipercholesterolemija arba mišri dislipidemija – ligos, kuriomis sergant padidėja cholesterolio kiekis kraujyje. Šis vaistas skiriamas kartu su tam tikra dieta cholesterolio kiekiui mažinti.

Nilemdo skiriamas:

- jeigu vartojate statinų grupės vaistą (pvz., simvastatiną, kuris dažnai vartojamas padidėjusiam cholesterolio kiekiui sumažinti), tačiau jis nepakankamai sumažina MTL cholesterolio kiekį;
- vienas arba kartu su kitais cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais, kai pacientas netoleruoja statinų arba negali jų vartoti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nilemdo

Nilemdo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija bempedono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu vartojate didesnę nei 40 mg simvastatino (kito vaisto, kuriuo mažinamas cholesterolio kiekis) paros dozę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nilemdo:

- jeigu Jums kada nors buvo diagnozuota podagra;
- jeigu Jums diagnozuoti sunkūs inkstų funkcijos sutrikimai;
- jeigu Jums diagnozuoti sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai.

Prieš Jums pradėdant vartoti Nilemdo, gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą. Jis skirtas patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys.

Vaikams ir paaugliams

Nilemdo negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Šioje amžiaus grupėje Nilemdo vartojimas neištirtas.

Kiti vaistai ir Nilemdo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistą (-us), kurio (-ių) sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- atorvastatino, fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, rozuvastatino, simvastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui mažinti, vadinamų statiniais).
Vartojant ir statinų grupės vaistą, ir Nilemdo, gali padidėti rizika susirgti raumenų liga. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų jautrumas (liečiant arba spaudžiant juntamas skausmas) arba raumenų silpnumas;
- bozentano (vartojamo ligai, vadinamai plautine arterine hipertenzija, gydyti);
- fimasartano (vartojamo dideliame kraujospūdžiui ir širdies nepakankamumui gydyti);
- asunapreviro, glekapreviro, grazopreviro, voksilapreviro (vartojamų hepatitui C gydyti).

Nėštumas ir žindymas

Šio vaisto vartoti negalima, jeigu esate nėščia, mėginate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, nes yra galimybė, kad šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Jeigu vartodama šį vaistą pastotumėte, nedelsdama praneškite gydytojui ir nustokite vartoti Nilemdo.

- **Nėštumas**

Prieš pradėdant gydymą, turite patvirtinti, kad nesate nėščia ir naudojate veiksmingą kontracepcijos metodą, kaip nurodė gydytojas. Jeigu vartojate kontraceptines tabletes ir daugiau nei 2 paras viduriuojate arba vemiate, simptomams išnykus, 7 dienas turite naudoti kitą kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvus, diafragmą).

Jeigu, pradėjusi gydymą Nilemdo, nuspręstumėte, kad norite pastoti, apie tai pasakykite gydytojui, nes reikės pakeisti Jums taikomą gydymą.

- **Žindymas**
Nilemdo vartoti negalima, jeigu žindote, nes nežinoma, ar Nilemdo išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nilemdo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia silpnai.

Nilemdo sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nilemdo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė kartą per parą.

Nurykite nesmulkintą tabletę pavalgę arba tarp valgių.

Ką daryti pavartojus per didelę Nilemdo dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Nilemdo

Pastebėję, kad pamiršote:

- laiku išgerti tos dienos dozę, išgerkite pamirštą dozę, kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku kitą dieną;
- išgerti vakarykštę dozę, išgerkite Jums paskirtą tabletę įprastu laiku, nekompensuokite praleistos dozės (nevirtokite dvigubos dozės).

Nustojus vartoti Nilemdo

Nenustokite vartoti Nilemdo be gydytojo leidimo, nes cholesterolio kiekis gali vėl padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė);
- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, podagra;
- skausmas pečių, kojų arba rankų srityje;
- kepenų funkcijos nukrypimus nuo normos rodantys kraujo tyrimų rezultatai.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- sumažėjusi hemoglobino (raudonosiose kraujo ląstelėse esančio baltymo, kuris perneša deguonį) koncentracija;
- padidėjusi kreatinino koncentracija ir šlapalo azoto koncentracija kraujyje (laboratoriniai inkstų funkcijos tyrimai);
- sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis (rodiklis, pagal kurį vertinama, kaip funkcionuoja inkstai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nilemdo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės op „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nilemdo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bempedono rūgštis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus pabaigoje, skirsnyje „Nilemdo sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
 - mikrokristalinė celiuliozė (E460);
 - karboksietilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyriaus pabaigoje, skirsnyje „Nilemdo sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
 - hidrokispropilceliuliozė (E463);
 - magnio stearatas (E470b);
 - bevandeniskoloidinis silicio dioksidas (E551);
 - iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), makrogolis / PEG (E1521).

Nilemdo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos, ovalios formos, vienoje tabletės pusėje įspausta „180“, kitoje – „ESP“. Tabletės matmenys: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo tiekiamas plastiko ir aliuminio lizdinėse plokštelėse, dėžutėse po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

Gamintojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Tlf: +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
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.