

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilemdo 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg περιέχει 28,5 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο λευκού έως υπόλευκου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, διαστάσεων περίπου 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm με χαραγμένη την ένδειξη «180» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ESP» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία

Το Nilemdo ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή με μικτή δυσλιπιδαιμία, επικουρικά στη διατροφή:

- σε συνδυασμό με μια στατίνη ή στατίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές αγωγές σε ασθενείς που αδυνατούν να επιτύχουν τους στόχους για την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας στατίνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4,) ή
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές αγωγές σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή για τους οποίους οι στατίνες αντενδείκνυται.

Καρδιαγγειακή νόσος

Το Nilemdo ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ελαττώνοντας τα επίπεδα της LDL-C ως συμπλήρωμα στη διόρθωση άλλων παραγόντων κινδύνου:

- σε ασθενείς που λαμβάνουν μια μέγιστη ανεκτή δόση μιας στατίνης με ή χωρίς εξετιμίμπη ή
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εξετιμίμπη σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή για τους οποίους οι στατίνες αντενδείκνυται.

Για τα αποτελέσματα μελετών σε σχέση με τις επιδράσεις στα επίπεδα της LDL-C, τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Nilemdo είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg λαμβανόμενο άπαξ ημερησίως.

Ταυτόχρονη αγωγή με σιμβαστατίνη

Κατά τη συγχορήγηση του Nilemdo με σιμβαστατίνη, η δόση της σιμβαστατίνης θα πρέπει να περιορίζεται στα 20 mg ημερησίως (ή στα 40 mg ημερησίως για ασθενείς με βαριάς μορφής υπερχοληστερολαιμία που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) είναι περιορισμένα, ενώ δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε κάθαρση. Κατά τη χορήγηση του Nilemdo στους ασθενείς αυτούς μπορεί να δικαιολογείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με βαριάς μορφής (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περιοδικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Nilemdo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ταυτόχρονη χρήση με σιμβαστατίνη > 40 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυνητικός κίνδυνος μυοπάθειας κατά την ταυτόχρονη χρήση με στατίνες

Το μπεμπεδοϊκό οξύ αυξάνει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν Nilemdo ως συμπληρωματική αγωγή σε στατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση υψηλών δόσεων στατινών. Οι στατίνες προκαλούν περιστασιακά μυοπάθεια. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μυοπάθεια μπορεί να έχει τη μορφή ραβδομύλωσης με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθώς στη μυοσφαιρινουρία και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Nilemdo επιπροσθέτως μιας στατίνης θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας και να τους ζητείται να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο σύμπτωμα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας. Σε περίπτωση εκδήλωσης τέτοιων συμπτωμάτων ενόσω ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Nilemdo και στατίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο είτε χαμηλότερης μέγιστης δόσης της ίδιας στατίνης ή μιας εναλλακτικής στατίνης είτε διακοπής του Nilemdo και έναρξης μιας εναλλακτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής, υπό στενή παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η μυοπάθεια επιβεβαιωθεί από την παρουσία επιπέδου κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) $> 10\times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), το Nilemdo και οποιαδήποτε στατίνη λαμβάνει ταυτόχρονα ο ασθενής θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως.

Μυοσίτιδα με επίπεδο CPK $> 10\times$ ULN έχει αναφερθεί σπάνια με το μπεμπεδοϊκό οξύ και βασική αγωγή με σιμβαστατίνη σε δόση 40 mg. Δόσεις σιμβαστατίνης > 40 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με το Nilemdo (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αυξημένο ουρικό οξύ στον ορό

Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό λόγω της αναστολής του μεταφορέα OAT2 των νεφρικών σωληναρίων και μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την ουρική αρθρίτιδα σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή με προδιάθεση για ουρική αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με Nilemdo θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί υπερουριχαιμία που συνοδεύεται από συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί με το μπεμπεδοϊκό οξύ αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) $> 3\times$ ULN. Οι αυξήσεις αυτές ήταν ασυμπτωματικές και δεν σχετίζονταν με αυξήσεις της χολερυθρίνης $\geq 2\times$ ULN ή με χολόσταση, ενώ οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της αγωγής. Κατά την έναρξη της αγωγής θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία με Nilemdo θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμμένουσας αύξησης των τρανσαμινασών $> 3\times$ ULN (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η εμπειρία με το μπεμπεδοϊκό οξύ σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) είναι περιορισμένη, ενώ δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε κάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά τη χορήγηση του Nilemdo στους ασθενείς αυτούς μπορεί να δικαιολογείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περιοδικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας.

Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να συνιστάται στις ασθενείς να διακόπτουν τη λήψη του Nilemdo προτού διακόψουν τα μέτρα αντισύλληψης, σε περίπτωση που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες.

Έκδοχα

Το Nilemdo περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg (ημερήσια δόση), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο μπεμπεδοϊκό οξύ

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων διαμεσολαβούμενες από μεταφορείς

In vitro μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων υποδηλώνουν ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ, καθώς και ο ενεργός μεταβολίτης του και η γλυκουρονιδική μορφή του, δεν είναι υποστρώματα των κοινώς χαρακτηριζόμενων μεταφορέων φαρμάκων, με την εξαίρεση του γλυκουρονιδίου του μπεμπεδοϊκού οξέος που είναι υπόστρωμα του μεταφορέα OAT3.

Προβενεσίδη

Για να αξιολογηθεί η δυναμική επίδραση των αναστολέων της γλυκουρονίδωσης στη φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος, μελετήθηκε η προβενεσίδη, ένας τέτοιου είδους αναστολέας. Η χορήγηση 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος με προβενεσίδη σε σταθερή κατάσταση οδήγησε σε αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά 1,7 φορές και σε αύξηση της AUC του ενεργού μεταβολίτη (ESP15228) του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά 1,9 φορές. Οι αυξήσεις αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν επηρεάζουν τις δοσολογικές συστάσεις.

Επιδράσεις του μπεμπεδοϊκού οξέος σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Στατίνες

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος των 180 mg και της σιμβαστατίνης των 40 mg, της ατορβαστατίνης των 80 mg, της πραβαστατίνης των 80 mg και της ροσουβαστατίνης των 40 mg αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης σιμβαστατίνης των 40 mg με 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2 φορές. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης (χορηγήθηκαν ως εφάπαξ δόσεις) ή/και των κύριων μεταβολιτών τους κατά 1,4 φορές έως 1,5 φορές όταν συγχρηγήθηκαν με 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος. Υψηλότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν όταν αυτές οι στατίνες συγχρηγήθηκαν με υπερθεραπευτική δόση 240 mg μπεμπεδοϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων διαμεσολαβούμενες από μεταφορείς

Το μπεμπεδοϊκό οξύ και το γλυκουρονίδιο του αναστέλλουν ασθενώς τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η συγχρηγήση μπεμπεδοϊκού οξέος με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του OATP1B1 ή του OATP1B3 (δηλαδή, βοσεντάνη, φιμασαρτάνη, ασουναπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη, γραζοπρεβίρη, βοξилаπρεβίρη και στατίνες όπως ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη [βλ. παράγραφο 4.4]) μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ αναστέλλει τον OAT2 *in vitro*, και αυτός μπορεί να είναι ο μηχανισμός που ευθύνεται για μικρές αυξήσεις στην κρεατινίνη και στο ουρικό οξύ του ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναστολή του OAT2 από το μπεμπεδοϊκό οξύ ενδέχεται επίσης να αυξάνει τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του OAT2 στο πλάσμα. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί επίσης να αναστέλλει τον OAT3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Εξετιμίμψη

Οι τιμές AUC και C_{max} για την ολική εξετιμίμψη (εξετιμίμψη και γλυκουρονιδική μορφή της) και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμψης αυξήθηκαν περίπου 1,6 και 1,8 φορές, αντίστοιχα, όταν μια εφάπαξ δόση εξετιμίμψης λήφθηκε με μπεμπεδοϊκό οξύ σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η αύξηση πιθανώς οφείλεται στην αναστολή του OATP1B1 από το μπεμπεδοϊκό οξύ, η οποία οδηγεί σε μειωμένη ηπατική πρόσληψη και επακόλουθη μειωμένη αποβολή της εξετιμίμψης-γλυκουρονιδίου. Οι αυξήσεις των τιμών AUC και C_{max} για την εξετιμίμψη ήταν μικρότερες από 20%. Οι αυξήσεις αυτές δεν έχουν κλινική σημασία και δεν επηρεάζουν τις δοσολογικές συστάσεις.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που μελετήθηκαν

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της μεταφορμίνης ή στη φαρμακοκινητική των από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών παραγόντων νορεθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Nilemdo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του μπεμπεδοϊκού οξέος σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα με μπεμπεδοϊκό οξύ κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επειδή το μπεμπεδοϊκό οξύ μειώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης και πιθανώς τη σύνθεση άλλων παραγώγων της χοληστερόλης που απαιτούνται για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, το Nilemdo μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Το Nilemdo θα πρέπει να διακόπτεται πριν από τη σύλληψη ή μόλις διαπιστωθεί η παρουσία εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το μπεμπεδοϊκό οξύ/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν Nilemdo δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Το Nilemdo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Nilemdo στην ανθρώπινη γονιμότητα. Με βάση μελέτες σε ζώα, δεν αναμένεται καμία επίδραση του Nilemdo στην αναπαραγωγή ή τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nilemdo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας του μπεμπεδοϊκού οξέος μελετήθηκε σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (N = 3.621) για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που λάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατινών (2 μελέτες, n = 3.008) και ασθενείς που δεν λάμβαναν καμία ή λάμβαναν χαμηλή δόση στατινών (2 μελέτες, n = 613). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το μπεμπεδοϊκό οξύ κατά τη διάρκεια των βασικών δοκιμών ήταν υπερουριχαιμία (3,8%), πόνος στα άκρα (3,1%), αναιμία (2,5%) και ουρική αρθρίτιδα (1,4%). Περισσότεροι ασθενείς υπό αγωγή με μπεμπεδοϊκό οξύ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω μυϊκών σπασμών (0,7% έναντι 0,3%), διάρροιας (0,5% έναντι < 0,1%), πόνου στα άκρα (0,4% έναντι 0) και ναυτίας (0,3% έναντι 0,2%), αν και οι διαφορές μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου δεν ήταν σημαντικές. Το προφίλ ασφάλειας στη μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (CLEAR Outcomes, N = 13.965) ήταν σύμφωνο προς το συνολικό προφίλ ασφάλειας που περιγράφεται στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το μπεμπεδοϊκό οξύ, με βάση τα ποσοστά επίπτωσης από τις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία και τα προσαρμοσμένα με βάση την έκθεση ποσοστά επίπτωσης από τη μελέτη CLEAR Outcomes, παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα στον πίνακα 1.

Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορίες συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία	συχνές
	αιμοσφαιρίνη μειωμένη	όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ουρική αρθρίτιδα	συχνές
	υπερουριχαιμία ^a	συχνές
	σωματικό βάρος μειωμένο ^b	όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	συχνές
	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	όχι συχνές
	δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη	όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πόνος στα άκρα	συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης	συχνές
	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	όχι συχνές
	αυξημένη ουρία αίματος	όχι συχνές

- α. Η υπερουριχαιμία περιλαμβάνει την υπερουριχαιμία και το ουρικό οξύ αίματος αυξημένο
- β. (Μελέτη CLEAR Outcomes) Μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, με μέση μείωση του σωματικού βάρους $-2,28 \text{ kg}$ τον μήνα 36. Η μέση μείωση στο σωματικό βάρος ήταν $\leq 0,5 \text{ kg}$ σε ασθενείς με αρχικό ΔΜΣ 25 έως $< 30 \text{ kg/m}^2$. Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν συσχετίστηκε με μέση μεταβολή στο σωματικό βάρος σε ασθενείς με αρχικό ΔΜΣ $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων

Με το μπεμπεδοϊκό οξύ αναφέρθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό (AST ή/και ALT). Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, η επίπτωση των αυξήσεων ($\geq 3 \times \text{ULN}$) στα επίπεδα των τρανσαμινασών του ήπατος (AST ή/και ALT) ήταν 0,7% για τους ασθενείς που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ και 0,3% για το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη CLEAR Outcomes, η επίπτωση των αυξήσεων $> 3 \times \text{ULN}$ στα επίπεδα τρανσαμινασών ήταν επίσης πιο συχνή στους ασθενείς που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ (1,6%) συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1,0%). Αυτές οι αυξήσεις των τρανσαμινασών δεν σχετιζόνταν με άλλα τεκμήρια ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένο ουρικό οξύ στον ορό

Σε κλινικές δοκιμές με μπεμπεδοϊκό οξύ παρατηρήθηκαν αυξήσεις του ουρικού οξέος στον ορό που πιθανώς σχετιζόνταν με την αναστολή του μεταφορέα OAT2 των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4.5). Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, παρατηρήθηκε με το μπεμπεδοϊκό οξύ, την εβδομάδα 12, μια μέση αύξηση του ουρικού οξέος της τάξης των $47,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($0,8 \text{ mg/dl}$) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Οι αυξήσεις του ουρικού οξέος στον ορό εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, ουρική αρθρίτιδα αναφέρθηκε στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη CLEAR Outcomes, παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση του ουρικού οξέος κατά $47,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($0,8 \text{ mg/dL}$) σε σύγκριση με την αρχική τιμή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ τον μήνα 3, ενώ ουρική αρθρίτιδα αναφέρθηκε επίσης συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ (3,1%) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,1%). Και στις δύο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που ανέφεραν ουρική αρθρίτιδα ήταν πιθανότερο να έχουν ιατρικό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή/και αρχικά επίπεδα ουρικού οξέος υψηλότερα από το ULN.

Επιδράσεις στην κρεατινίνη του ορού και στο άζωτο ουρίας αίματος

Το μπεμπεδοϊκό οξύ έχει φανεί ότι αυξάνει την κρεατινίνη του ορού και το άζωτο ουρίας αίματος (BUN). Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, παρατηρήθηκε με το μπεμπεδοϊκό οξύ, την εβδομάδα 12, μια μέση αύξηση της κρεατινίνης του ορού της τάξης των $4,4 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($0,05 \text{ mg/dl}$) και μια μέση αύξηση του BUN της τάξης των $0,61 \text{ mmol/l}$ ($1,7 \text{ mg/dl}$) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη του ορού και στο BUN εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, παρέμεναν σταθερές και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Παρόμοιες μέσες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού [$5,8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($0,066 \text{ mg/dL}$)] και BUN [$0,82 \text{ mmol/L}$ ($2,3 \text{ mg/dL}$)] παρατηρήθηκαν με το μπεμπεδοϊκό οξύ στη μελέτη CLEAR Outcomes.

Οι παρατηρούμενες αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού μπορεί να σχετίζονται με την αναστολή, από το μπεμπεδοϊκό οξύ, της εξαρτώμενης από τον μεταφορέα OAT2 έκκρισης κρεατινίνης από τα νεφρικά σωληνάκια (βλ. παράγραφο 4.5), αντιπροσωπεύοντας μια αλληλεπίδραση φαρμάκου-ενδογενούς υποστρώματος, και δεν φαίνεται να υποδεικνύουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η επίδραση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία τυχόν μεταβολών στην εκτιμώμενη κάθαρση της κρεατινίνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με Nilemdo, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παθήσεις/που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα οι οποίοι χρήζουν παρακολούθησης της εκτιμώμενης κάθαρσης της κρεατινίνης.

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με μπεμπεδοϊκό οξύ. Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, παρατηρήθηκε μια μείωση της αιμοσφαιρίνης από την

αρχική τιμή ≥ 20 g/l και $<$ κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 4,6% των ασθενών στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερες από 50 g/l και $<$ LLN αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά στις ομάδες μπεμπεδοϊκού οξέος και εικονικού φαρμάκου (0,2% έναντι 0,2%, αντίστοιχα). Οι μειώσεις της αιμοσφαιρίνης εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Από τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικές αρχικές τιμές αιμοσφαιρίνης, το 1,4% στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος και το 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν τιμές αιμοσφαιρίνης χαμηλότερες από το LLN ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, αναιμία αναφέρθηκε στο 2,5% των ασθενών που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη CLEAR Outcomes, παρατηρήθηκαν παρόμοιες μειώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ενώ αναιμία αναφέρθηκε επίσης συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ (4,7%) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3,9%).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Από τους 3.621 ασθενείς που έλαβαν μπεμπεδοϊκό οξύ στις μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, οι 2.098 (58%) ήταν ηλικίας > 65 ετών. Στη μελέτη CLEAR Outcomes, οι 4.141 ασθενείς (59%) που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν ≥ 65 ετών και οι 1.066 ασθενείς (15%) που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν ≥ 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά στην ασφάλεια μεταξύ του ηλικιωμένου και του νεότερου πληθυσμού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν χορηγηθεί δόσεις έως και 240 mg/ημέρα (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση) χωρίς τεκμήρια δόσοπεριοριστικής τοξικότητας.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες στα ζώα σε εκθέσεις έως και 14 φορές υψηλότερες από εκείνες σε ασθενείς που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόση 180 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν υπάρχει ειδική αντιμετώπιση για την υπερδοσολογία με Nilemdo. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων, κωδικός ATC: C10AX15

Μηχανισμός δράσης

Το μπεμπεδοϊκό οξύ είναι ένας αναστολέας της αδενοσινοτριφωσφορικής κιτρικής λυάσης (ACL) που μειώνει τη χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) μέσω αναστολής της σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ. Η ACL είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται ανάντη της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG-CoA) στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Το μπεμπεδοϊκό οξύ απαιτεί την ενεργοποίηση του συνενζύμου A

(CoA) σε ETC-1002-CoA από τη συνθετάση του ακυλο-CoA τύπου 1 πολύ μακριάς αλυσίδας (ACSVL1). Η ACSVL1 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και όχι στους σκελετικούς μύες. Η αναστολή της ACL από το ETC-1002-CoA οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μειώνει την LDL-C στο αίμα μέσω αυξορρυθμίσεως των υποδοχέων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Επιπροσθέτως, η αναστολή της ACL από το ETC-1002-CoA οδηγεί σε ταυτόχρονη καταστολή της βιοσύνθεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος ως μονοθεραπείας και σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά των λιπιδίων φαρμακευτικά προϊόντα μειώνει την LDL-C, τη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών μη υψηλής πυκνότητας (μη HDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (apo B), την ολική χοληστερόλη (TC) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία.

Επειδή οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, στις κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος περιλαμβάνονταν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στο υποσύνολο των ασθενών με διαβήτη παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,2% κατά μέσο όρο). Σε ασθενείς χωρίς διαβήτη, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην HbA1c μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υπογλυκαιμίας.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Σε δόση 240 mg (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση), το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν παράτεινε το διάστημα QT σε κανέναν κλινικά σημαντικό βαθμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και τη μικτή δυσλιπιδαιμία

Η αποτελεσματικότητα του Nilemdo διερευνήθηκε σε τέσσερις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, στις οποίες συμμετείχαν 3.623 ενήλικες ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία, από τους οποίους οι 2.425 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μπεμπεδοϊκού οξέος. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόση 180 mg ή εικονικό φάρμακο από στόματος άπαξ ημερησίως. Σε δύο δοκιμές, οι ασθενείς λάμβαναν βασικές, τροποποιητικές των λιπιδίων αγωγές που αποτελούνταν από μια μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης, με ή χωρίς άλλες τροποποιητικές των λιπιδίων αγωγές. Δύο δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με τεκμηριωμένη δυσανεξία στις στατίνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σε όλες τις δοκιμές φάσης 3 ήταν η μέση ποσοστιαία μείωση από την αρχική τιμή στην LDL-C την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία συνδυασμού με στατίνες

Η μελέτη CLEAR Wisdom (Μελέτη 1002-047) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, διάρκειας 52 εβδομάδων, σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία. Η αποτελεσματικότητα του Nilemdo αξιολογήθηκε την εβδομάδα 12. Στη δοκιμή συμμετείχαν 779 ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε αναλογία 2:1 να λάβουν είτε μπεμπεδοϊκό οξύ (n = 522) είτε εικονικό φάρμακο (n = 257) ως συμπληρωματικό σε υπολιπιδαιμική αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης. Ως υπολιπιδαιμική αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης ορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων στατινών διαφορετικών από την καθημερινή χορήγηση και τις καθόλου έως πολύ χαμηλές δόσεις) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές αγωγές. Οι ασθενείς υπό αγωγή με σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή υψηλότερη δόση αποκλείστηκαν από τη δοκιμή.

Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 64 έτη (εύρος: 28 έως 91 έτη), το 51% ήταν ηλικίας \geq 65 ετών, το 36% ήταν γυναίκες, το 94% ήταν λευκής φυλής, το 5% ήταν μαύρης φυλής και το 1% ήταν ασιατικής φυλής. Η μέση LDL-C αναφοράς ήταν 3,1 mmol/L (120,4 mg/dl). Κατά την τυχαιοποίηση, το 91% των ασθενών λάμβανε αγωγή με στατίνες και το 53% λάμβανε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνες. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά την LDL-C από την έναρξη έως την

εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε επίσης σημαντικά τη μη HDL-C, την apo B και την TC.

Η μελέτη CLEAR Harmony (Μελέτη 1002-040) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία διάρκειας 52 εβδομάδων, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του μπεμπεδοϊκού οξέος σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία. Η αποτελεσματικότητα του Nilemdo αξιολογήθηκε την εβδομάδα 12. Στη δοκιμή συμμετείχαν 2.230 ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε αναλογία 2:1 να λάβουν είτε μπεμπεδοϊκό οξύ ($n = 1.488$) είτε εικονικό φάρμακο ($n = 742$) ως συμπληρωματικό σε υπολιπιδαιμική αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης. Ως υπολιπιδαιμική αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης ορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων στατινών διαφορετικών από την καθημερινή χορήγηση και τις πολύ χαμηλές δόσεις) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές αγωγές. Οι ασθενείς υπό αγωγή με σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή υψηλότερη δόση και οι ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς της PCSK9 αποκλείστηκαν από τη δοκιμή.

Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 66 έτη (εύρος: 24 έως 88 έτη), το 61% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 27% ήταν γυναίκες, το 96% ήταν λευκής φυλής, το 3% ήταν μαύρης φυλής και το 1% ήταν ασιατικής φυλής. Η μέση LDL-C αναφοράς ήταν 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl) 2,7 mmol/l. Κατά την τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή με στατίνες και το 50% λάμβανε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνες. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά την LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχε LDL-C $< 1,81$ mmol/l (70 mg/dl) στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 12 (32% έναντι 9%, $p < 0,001$), ενώ το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε επίσης σημαντικά τη μη HDL-C, την apo B και την TC (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2. Θεραπευτικές επιδράσεις του Nilemdo σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία - μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 12

	CLEAR Wisdom (Μελέτη 1002-047) (N = 779)		CLEAR Harmony (Μελέτη 1002-040) (N = 2.230)	
	Nilemdo n=522	Εικονικό φάρμακο n=257	Nilemdo n=1.488	Εικονικό φάρμακο n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
Μέση τιμή LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
μη HDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
Μέση τιμή LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1.485	736
Μέση τιμή LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1.488	742
Μέση τιμή LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = απολιποπρωτεΐνη B, HDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TC = ολική χοληστερόλη.

Στατίνη βασικής αγωγής (1002-047): ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστίνη και λοβαστατίνη.

Στατίνη βασικής αγωγής (1002-040): ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη.

α. Η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη αναλύθηκε με χρήση ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), με τη θεραπεία και τα στρώματα τυχαιοποίησης ως συντελεστές και τη λιπιδική παράμετρο αναφοράς ως συμμεταβλητή.

Ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες

Η μελέτη CLEAR Tranquility (Μελέτη 1002-048) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, διάρκειας 12 εβδομάδων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Nilemdo έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της LDL-C όταν προστίθεται στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με

αυξημένη LDL-C που είχαν ιστορικό δυσανεξίας στις στατίνες και αδυνατούσαν να ανεχθούν κάτι περισσότερο από την κατώτατη εγκεκριμένη δόση έναρξης μιας στατίνης. Στη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν είτε μπεμπεδοϊκό οξύ (n = 181) είτε εικονικό φάρμακο (n = 88) ως συμπληρωματική αγωγή στην εξετιμίμη 10 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες.

Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 64 έτη (εύρος: 30 έως 86 έτη), το 55% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 61% ήταν γυναίκες, το 89% ήταν λευκής φυλής, το 8% ήταν μαύρης φυλής, το 2% ήταν ασιατικής φυλής και το 1% ήταν άλλης φυλής. Η μέση LDL-C αναφοράς ήταν 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). Κατά την τυχαιοποίηση, το 33% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ έναντι του 28% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο λάμβανε αγωγή με στατίνες σε δόσεις μικρότερες από τις κατώτατες εγκεκριμένες ή ίσες με αυτές. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά την LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε επίσης σημαντικά τη μη HDL-C, την apo B και την TC (βλ. πίνακα 3).

Η μελέτη CLEAR Serenity (Μελέτη 1002-046) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία, διάρκειας 24 εβδομάδων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Nilemdo έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με αυξημένη LDL-C που είχαν δυσανεξία στις στατίνες ή αδυνατούσαν να ανεχθούν δύο ή περισσότερες στατίνες με τη μία στη χαμηλότερη δόση. Οι ασθενείς που μπορούσαν να ανεχθούν δόση η οποία ήταν χαμηλότερη από την εγκεκριμένη δόση έναρξης μιας στατίνης είχαν τη δυνατότητα να παραμείνουν σε αυτή τη δόση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η αποτελεσματικότητα του μπεμπεδοϊκού οξέος αξιολογήθηκε την εβδομάδα 12. Στη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν 345 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν είτε μπεμπεδοϊκό οξύ (n = 234) είτε εικονικό φάρμακο (n = 111) για 24 εβδομάδες. Κατά την τυχαιοποίηση, το 8% των ασθενών που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ έναντι του 10% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο λάμβανε αγωγή με στατίνες σε δόσεις μικρότερες από τις κατώτατες εγκεκριμένες δόσεις και το 36% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ έναντι του 30% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολουθούσε άλλες αγωγές τροποποίησης των λιπιδίων χωρίς στατίνες.

Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 65 έτη (εύρος: 26 έως 88 έτη), το 58% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 56% ήταν γυναίκες, το 89% ήταν λευκής φυλής, το 8% ήταν μαύρης φυλής, το 2% ήταν ασιατικής φυλής και το 1% ήταν άλλης φυλής. Η μέση LDL-C αναφοράς ήταν 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά την LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε επίσης σημαντικά τη μη HDL-C, την apo B και την TC (βλ. πίνακα 3).

Θεραπεία ελλείπει αγωγών τροποποίησης των λιπιδίων

Στη μελέτη CLEAR Serenity (Μελέτη 1002-046), 133 ασθενείς στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος και 67 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν έλαβαν καμία βασική αγωγή τροποποίησης των λιπιδίων. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά την LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε αυτή την υποομάδα. Η διαφορά μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου ως προς τη μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 ήταν -22,1% (CI: -26,8%, -17,4%, $p < 0,001$).

Πίνακας 3. Θεραπευτικές επιδράσεις του Nilemdo σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες - μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 12

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

apo B = απολιποπρωτεΐνη B, HDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TC = ολική χοληστερόλη.

Στατίνη βασικής αγωγής (1002-048): ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη
Στατίνη βασικής αγωγής (1002-046): ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πιταβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη

α. Η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη αναλύθηκε με χρήση ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), με τη θεραπεία και τα στρώματα τυχαιοποίησης ως συντελεστές και τη λιπιδική παράμετρο αναφοράς ως συμμεταβλητή.

Και στις τέσσερις δοκιμές, οι μέγιστες επιδράσεις μείωσης της LDL-C παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 4 και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των δοκιμών. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν συνεπή σε όλες τις υποομάδες που μελετήθηκαν σε οποιαδήποτε από τις δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της εθνοτικής καταγωγής, της περιοχής, του ιστορικού διαβήτη, της LDL-C αναφοράς, του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), της κατάστασης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (HeFH) και των βασικών αγωγών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων

Η μελέτη CLEAR Outcomes (Μελέτη 1002-043) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από τα συμβάντα δοκιμή σε 13.970 ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (CVD) (70%) ή οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής CVD (30%). Οι ασθενείς με εγκατεστημένη CVD είχαν τεκμηριωμένο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, συμπτωματικής περιφερικής αρτηριακής νόσου ή/και αθηροσκληρωτικής εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη CVD θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για CVD με βάση την εκπλήρωση τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1 ή τύπου 2) σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών ή σε άνδρες άνω των 60 ετών ή (2) βαθμολογία κινδύνου Reynolds > 30% ή βαθμολογία κινδύνου SCORE > 7,5% για 10 έτη ή (3) βαθμολογία ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας > 400 μονάδες Agatston σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά το παρελθόν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Nilemdo σε δόση 180 mg ανά ημέρα (n = 6.992) είτε εικονικό φάρμακο (n = 6.978) ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλες βασικές υπολιπιδαιμικές αγωγές που θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν πολύ χαμηλές δόσεις στατινών. Συνολικά, περισσότεροι από το 95% των ασθενών υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση μέχρι το τέλος της δοκιμής ή τον θάνατο και λιγότεροι από το 1% δεν προσήλθαν για παρακολούθηση. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,4 έτη.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν τα 65,5 έτη, το 48% ήταν γυναίκες και το 91% ήταν λευκής φυλής. Ορισμένα επιπρόσθετα επιλεγμένα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη περιλάμβαναν την υπέρταση (85%), τον σακχαρώδη διαβήτη (46%), τον προδιαβήτη (42%), την τρέχουσα χρήση καπνού (22%), το eGFR < 60 mL/min ανά 1,73 m² (21%) και τον μέσο δείκτη μάζας σώματος 29,9 kg/m². Η μέση τιμή LDL-C έναρξης ήταν 3,6 mmol/L (139 mg/dL). Κατά την έναρξη, το 41% των ασθενών λάμβανε τουλάχιστον μία τροποποιητική των λιπιδίων αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της εξετιμίμπης (12%) και πολύ χαμηλή δόση στατινών (23%).

Το Nilemdo μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο των μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE-4), που περιλάμβαναν καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή στεφανιαία επαναγγείωση, κατά 13% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου: 0,87, 95% CI: 0,79, 0,96, $p = 0,0037$). Παράλληλα, μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος του βασικού δευτερεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου MACE-3 (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 15% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου: 0,85, 95% CI: 0,76, 0,96, $p = 0,0058$). Το αποτέλεσμα για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν γενικά συνεπές σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες (συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας κατά την έναρξη, της φυλής, της εθνοτικής καταγωγής, του φύλου, της κατηγορίας LDL-C, της χρήσης στατινών, της χρήσης εξετιμίμπης και του διαβήτη). Η επίδραση του Nilemdo στις μεμονωμένες συνιστώσες του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου περιλάμβανε μια μείωση κατά 27% του κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μια μείωση κατά 19% του κινδύνου για στεφανιαία επαναγγείωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων και στον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος και των βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Οι εκτιμήσεις της αθροιστικής επίπτωσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου MACE-4 και του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου MACE-3 με βάση την καμπύλη Kaplan-Meier παρουσιάζονται στο σχήμα 1 και στο σχήμα 2 παρακάτω. Η αθροιστική επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου MACE-4 διαχωρίζεται από τον μήνα 6.

Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ του Nilemdo και του εικονικού φαρμάκου στη μέση ποσοστιαία μεταβολή στην τιμή LDL-C από την έναρξη έως τον μήνα 6 ήταν -20% (CI 95%: -21%, -19%).

Πίνακας 4: Επίδραση του Nilemdo στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα

	Nilemdo N = 6.992	Εικονικό φάρμακο N = 6.978	Nilemdo έναντι εικονικού φαρμάκου
Καταληκτικό σημείο	n (%)	n (%)	Αναλογία κινδύνου^α (CI 95%) Τιμή p^β
Πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο			
Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία επαναγγείωση (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Συνιστώσες πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου			
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Στεφανιαία επαναγγείωση	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Καρδιαγγειακός θάνατος	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Στεφανιαία επαναγγείωση	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

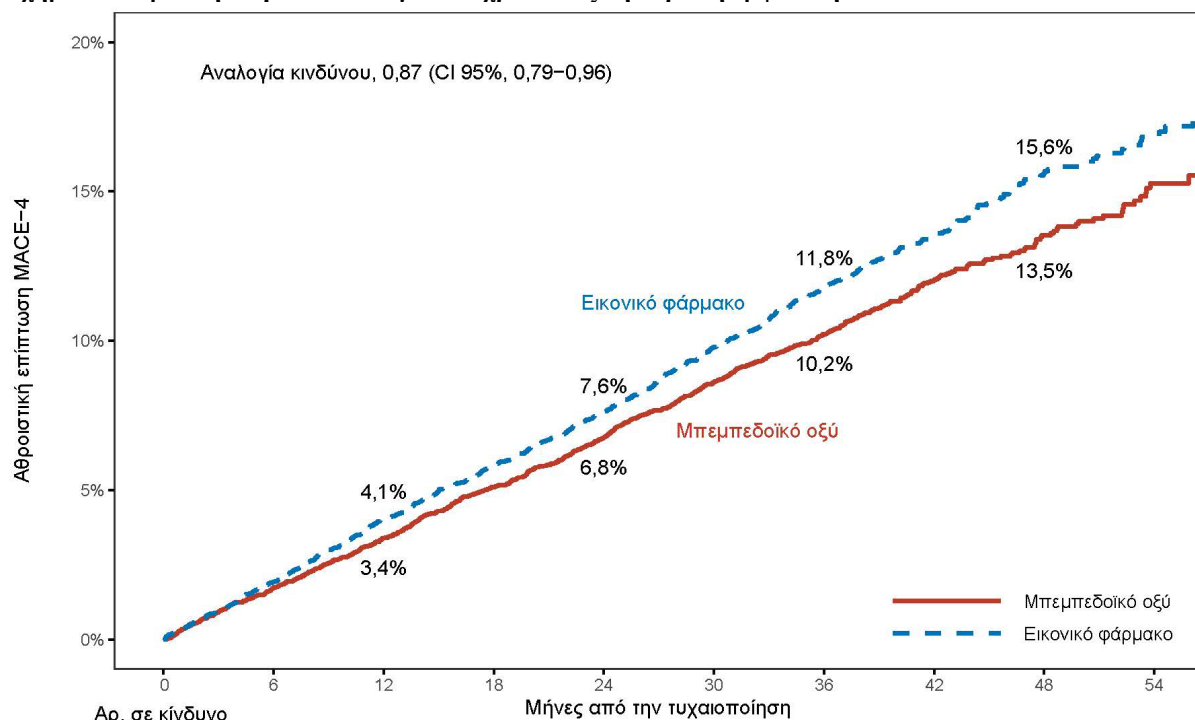
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, MACE = μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν, NS=μη σημαντικό

α. Η αναλογία κινδύνου και το αντίστοιχο CI 95% βασίστηκαν σε ένα μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox με χρήση της θεραπείας ως εξηγηματικής μεταβλητής.

β. Η τιμή p βασίστηκε σε μία δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης.

Σημείωση: αυτός ο πίνακας παρουσιάζει επίσης τον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση καθεμιάς από τις συνιστώσες MACE, οι ασθενείς μπορούν να συμπεριληφθούν σε περισσότερες από 1 κατηγορίες.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση MACE-4

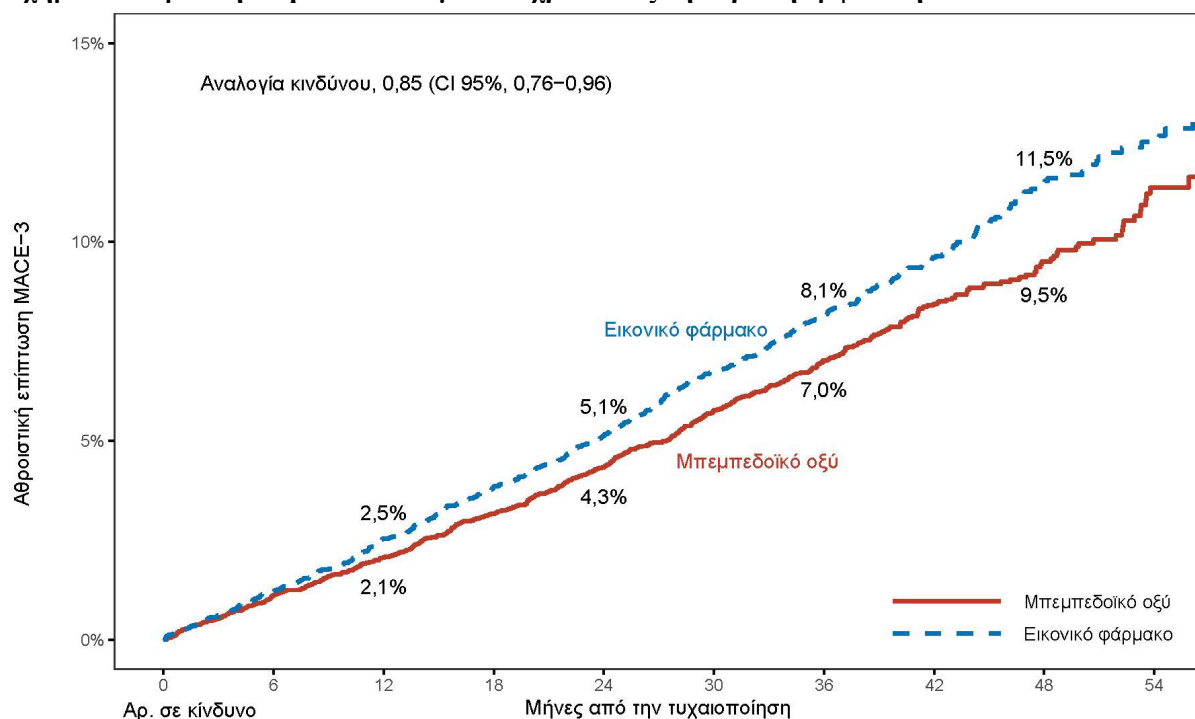


Αρ. σε κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Μπεμπεδοϊκό οξύ	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Εικονικό φάρμακο	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν

Σημείωση: Ως MACE-4 ορίζεται το σύνθετο καταληκτικό σημείο του ΚΑ θανάτου, του μη θανατηφόρου ΕΜ, του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ή της στεφανιαίας επαναγγείωσης.

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση MACE-3



Αρ. σε κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Μπεμπεδοϊκό οξύ	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Εικονικό φάρμακο	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν

Σημείωση: Ως MACE-3 ορίζεται το σύνθετο καταληκτικό σημείο του ΚΑ θανάτου, του μη θανατηφόρου ΕΜ ή του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με μπεμπεδοϊκό οξύ στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από 4 έως 18 ετών στη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ απορροφάται με διάμεσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση της τάξης των 3,5 ωρών όταν χορηγείται υπό τη μορφή δισκίων Nilemdo των 180 mg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του μπεμπεδοϊκού οξέος παρουσιάζονται ως μέση τιμή [τυπική απόκλιση (SD)] εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί να θεωρηθεί προφάρμακο που ενεργοποιείται ενδοκυτταρικά μέσω της ACSVL1 σε ETC-1002-CoA. Οι τιμές C_{max} και AUC σταθερής κατάστασης μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ και 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση ήταν γενικά γραμμική στο εύρος από 120 mg έως 220 mg. Δεν υπήρξαν χρονοεξαρτώμενες μεταβολές στη φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση στη συνιστώμενη δόση και η σταθερή κατάσταση του μπεμπεδοϊκού οξέος επιτεύχθηκε μετά από 7 ημέρες. Η μέση αναλογία συσσώρευσης του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν περίπου 2,3 φορές.

Η συγχορήγηση τροφής δεν είχε καμία επίδραση στην από στόματος βιοδιαθεσιμότητα του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά τη χορήγηση του με τη μορφή δισκίων Nilemdo των 180 mg. Η τροφή επιβραδύνει τον ρυθμό απορρόφησης του μπεμπεδοϊκού οξέος και η σταθερά ρυθμού απορρόφησης με την τροφή είναι 0,32/ώρα.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν 18 l. Η δέσμευση του μπεμπεδοϊκού οξέος, του γλυκουρονιδίου του και του ενεργού του μεταβολίτη ESP15228 από τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 99,3%, 98,8% και 99,2%, αντίστοιχα. Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν κατανέμεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες μεταβολικών αλληλεπιδράσεων υποδηλώνουν ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ, καθώς και ο ενεργός μεταβολίτης του και οι γλυκουρονιδικές μορφές του, δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεν τα αναστέλλουν ούτε τα επάγουν.

Η κύρια οδός αποβολής του μπεμπεδοϊκού οξέος είναι μέσω του μεταβολισμού του σε ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μετατρέπεται επίσης αναστρέψιμα σε ενεργό μεταβολίτη (ESP15228) με βάση τη δραστηριότητα της αλδο-κετο αναγωγάσης που παρατηρείται *in vitro* στο ανθρώπινο ήπαρ. Η μέση αναλογία των τιμών AUC μεταβολίτη/μητρικού φαρμάκου στο πλάσμα για τον ESP15228 μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν 18% και παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Και οι δύο ενώσεις μετατρέπονται σε αδρανή προϊόντα σύζευξης με γλυκουρονίδια *in vitro* μέσω του UGT2B7. Το μπεμπεδοϊκό οξύ, ο ESP15228 και οι αντίστοιχες συζευγμένες μορφές τους ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, με το μπεμπεδοϊκό οξύ να αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος (46%) της AUC_{0-48h} και το γλυκουρονίδιο του να είναι το επόμενο επικρατέστερο (30%). Ο ESP15228 και το γλυκουρονίδιο του αντιπροσώπευαν το 10% και το 11% της AUC_{0-48h} στο πλάσμα, αντίστοιχα.

Οι τιμές C_{max} και AUC σταθερής κατάστασης του ισοδύναμου ενεργού μεταβολίτη (ESP15228) του μπεμπεδοϊκού οξέος σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 3,0 (1,4) $\mu\text{g/ml}$ και

54,1 (26,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, αντίστοιχα. Με βάση τη συστηματική έκθεση και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ο ESP15228 συνέβαλε πιθανώς σε μικρό βαθμό στη συνολική κλινική δράση του μπεμπεδοϊκού οξέος.

Αποβολή

Η κάθαρση σε σταθερή κατάσταση (CL/F) του μπεμπεδοϊκού οξέος που προσδιορίστηκε από μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 12,1 ml/min μετά από χορήγηση άπαξ ημερησίως. Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου μπεμπεδοϊκού οξέος αντιπροσώπευε λιγότερο από 2% της συνολικής κάθαρσης. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής για το μπεμπεδοϊκό οξύ στον άνθρωπο ήταν 19 (10) ώρες σε σταθερή κατάσταση.

Μετά την εφάπαξ από στόματος χορήγηση 240 mg μπεμπεδοϊκού οξέος (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση), το 62,1% της συνολικής δόσης (μπεμπεδοϊκό οξύ και οι μεταβολίτες του) ανακτήθηκε στα ούρα, κυρίως ως το προϊόν σύζευξης του μπεμπεδοϊκού οξέος ακυλ-γλυκουρονίδιο, ενώ το 25,4% ανακτήθηκε στα κόπρανα. Λιγότερο από 5% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητο μπεμπεδοϊκό οξύ στα κόπρανα και στα ούρα μαζί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις κλινικές δοκιμές ($n = 2.261$) προκειμένου να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία στην AUC σταθερής κατάστασης του μπεμπεδοϊκού οξέος, καθώς και σε μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε συμμετέχοντες με νεφρική λειτουργία διαφόρων βαθμών. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μέση έκθεση στο μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά 1,4 φορές (PI 90%: 1,3, 1,4) και κατά 1,9 φορές (PI 90%: 1,7, 2,0), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πληροφορίες για τους ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος αυξήθηκε κατά 2,4 φορές σε ασθενείς ($n = 5$) με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες του μπεμπεδοϊκού οξέος δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ESRD που υποβάλλονταν σε κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος και του μεταβολίτη του (ESP15228) μελετήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) μετά από μια εφάπαξ δόση ($n = 8/\text{ομάδα}$). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι μέσες τιμές C_{max} και AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν μειωμένες κατά 11% και 22%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 14% και 16%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό δεν αναμένεται να οδηγήσει σε χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος δεν επηρεάστηκε από την ηλικία, το φύλο ή τη φυλή. Το σωματικό βάρος ήταν μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή. Το χαμηλότερο τεταρτημόριο του σωματικού βάρους ($< 73 \text{ kg}$) σχετίστηκε με μεγαλύτερη έκθεση κατά 30% περίπου. Η αύξηση της έκθεσης δεν ήταν κλινικά σημαντική και δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στην τυπική σειρά μελετών γονοτοξικότητας δεν εντοπίστηκε ενδεχόμενο μεταλλαξιγόνου δράσης ή δράσης χρωμοσωμικής θραύσης για το μπεμπεδοϊκό οξύ. Σε διά βίου διάρκειας μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά, το μπεμπεδοϊκό οξύ αύξησε την επίπτωση ηπατοκυτταρικών όγκων και θυλακιωδών όγκων του θυρεοειδούς αδένα στους αρσενικούς αρουραίους και των ηπατοκυτταρικών όγκων στους αρσενικούς ποντικούς. Επειδή αυτοί είναι συχνοί όγκοι που παρατηρούνται σε διά βίου βιοδοκιμές τρωκτικών και επειδή ο μηχανισμός της ογκογένεσης είναι δευτεροπαθής μιας ειδικής για τα τρωκτικά ενεργοποίησης του υποδοχέα PPAR άλφα, οι όγκοι αυτοί δεν θεωρείται ότι μεταφράζονται σε κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Αυξημένο βάρος του ήπατος και ηπατοκυτταρική υπερτροφία παρατηρήθηκαν μόνο σε αρουραίους σε δόση ≥ 30 mg/kg/ημέρα ή σε 4 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg και αναστράφηκαν εν μέρει μετά από ανάρρωση 1 μηνός. Αναστρέψιμες, μη δυσμενείς μεταβολές σε εργαστηριακές παραμέτρους, ενδεικτικές αυτών των επιδράσεων στο ήπαρ, μειώσεις στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της πήξης, καθώς και αυξήσεις στο άζωτο ουρίας και στην κρεατινίνη παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη σε ανεκτές δόσεις. Η τιμή NOAEL για την ανεπιθύμητη απόκριση στις χρόνιες μελέτες ήταν 10 mg/kg/ημέρα και 60 mg/kg/ημέρα και σχετιζόταν με εκθέσεις χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg και 15 φορές αυτήν την έκθεση, σε αρουραίους και πιθήκους, αντίστοιχα.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν ήταν τερατογόνο ή τοξικό για έμβρυα ή κνήματα σε εγκυμονούντα κουνέλια σε δόσεις έως και 80 mg/kg/ημέρα ή 12 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Οι εγκυμονούντες αρουραίοι που έλαβαν μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόσεις 10, 30, και 60 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης είχαν μειωμένους αριθμούς βιώσιμων κυνημάτων και μειωμένο σωματικό βάρος κνήματος σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα ή 4 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Μια αυξημένη επίπτωση σκελετικών ευρημάτων σε κνήματα (λυγισμένη ωμοπλάτη και πλευρές) παρατηρήθηκε σε όλες τις δόσεις, σε εκθέσεις χαμηλότερες από τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης, οι εγκυμονούντες αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόσεις 5, 10, 20 και 30 mg/kg/ημέρα σε όλη τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόσεις ≥ 20 mg/kg/ημέρα και μειώσεις στους αριθμούς των ζώντων νεογνών και στην επιβίωση των νεογνών, στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τη μνήμη των νεογνών σε δόσεις ≥ 10 mg/kg/ημέρα, με έκθεση των μητέρων της τάξης των 10 mg/kg/ημέρα, χαμηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Nilemdo στη γονιμότητα του ανθρώπου. Η χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους πριν από το ζευγάρωμα και έως την ημέρα 7 της κύησης στους θηλυκούς αρουραίους οδήγησε σε μεταβολές της κυκλικής ακολουθίας του οίστρου, μειωμένους αριθμούς ωρών σωματίων και εμφυτευμένων εμβρύων σε δόση ≥ 30 mg/kg/ημέρα χωρίς επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων ή σε παραμέτρους του σπέρματος σε δόση 60 mg/kg/ημέρα (4 και 9 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg, αντίστοιχα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Άμυλο γλυκολικό νατρίου (τύπου A)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Διοξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο (E551)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/αλουμίνιο.
Συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
Διάρτητες κυψέλες μονάδων δόσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/αλουμίνιο.
Συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1425/001 - 011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01/04/2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilemdo 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπεμπεδοϊκό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1425/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/007 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/008 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/004 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/005 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/006 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1425/009 10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/20/1425/010 50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/20/1425/011 100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nilemdo 180 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilemdo 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπεμπεδοϊκό οξύ

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi-Sankyo (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nilemdo 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπεμπεδοϊκό οξύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nilemdo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nilemdo
3. Πώς να πάρετε το Nilemdo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nilemdo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nilemdo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Nilemdo και πώς δρα

Το Nilemdo είναι ένα φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα της «κακής» χοληστερόλης (ονομάζεται επίσης «χοληστερόλη LDL»), η οποία είναι μια μορφή λίπους που υπάρχει στο αίμα. Το Nilemdo μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της μείωσης των επιπέδων της κακής χοληστερόλης.

Το Nilemdo περιέχει τη δραστική ουσία μπεμπεδοϊκό οξύ, η οποία είναι αδρανής μέχρι την είσοδό της στο ήπαρ όπου μεταβάλλεται στη δραστική της μορφή. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μειώνει την παραγωγή χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει την απομάκρυνση της χοληστερόλης LDL από το αίμα αναστέλλοντας ένα ένζυμο (ATP κιτρική λυάση) που είναι απαραίτητο για την παραγωγή χοληστερόλης.

Ποια είναι η χρήση του Nilemdo

- Χορηγείται σε ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία, οι οποίες είναι παθήσεις που προκαλούν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Χορηγείται σε συνδυασμό με δίαιτα που μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης.
- Χορηγείται σε ενήλικες με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα τους οι οποίοι πάσχουν ήδη από καρδιαγγειακή νόσο ή έχουν άλλες παθήσεις που τους θέτουν σε υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων.

Το Nilemdo χορηγείται:

- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε μια στατίνη (όπως σιμβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης), αλλά δεν έχουν μειωθεί ικανοποιητικά τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL,
- ως μονοθεραπεία ή μαζί με άλλα φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης όταν οι στατίνες δεν είναι ανεκτές ή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nilemdo

Μην πάρετε το Nilemdo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο μπεμπεδοϊκό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που είστε έγκυος,
- σε περίπτωση που θηλάζετε,
- σε περίπτωση που παίρνετε περισσότερο από 40 mg σιμβαστατίνης την ημέρα (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Nilemdo:

- σε περίπτωση που είχατε ποτέ ουρική αρθρίτιδα,
- σε περίπτωση που έχετε έντονα προβλήματα στους νεφρούς,
- σε περίπτωση που έχετε έντονα προβλήματα στο ήπαρ.

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Nilemdo, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας κάνει μια αιματολογική εξέταση. Ο λόγος γι' αυτό είναι να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε το Nilemdo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Nilemdo δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Nilemdo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο (ή φάρμακα) με οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες:

- ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και είναι γνωστά ως στατίνες). Ο κίνδυνος μυοπάθειας ενδέχεται να αυξηθεί εάν παίρνετε μαζί μια στατίνη και το Nilemdo. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για οποιοδήποτε ανεξήγητο σύμπτωμα πόνου στους μύες, ευαισθησίας ή αδυναμίας.
- βοσεντάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας πάθησης που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- φιμασαρτάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής ανεπάρκειας).
- ασουναπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη, γραζοπρεβίρη, βοξилаπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C).

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, καθώς υπάρχει πιθανότητα να βλάψει το αγέννητο μωρό. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω

παίρνετε αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Nilemdo.

- **Κύηση**

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι δεν είστε έγκυος και ότι χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας. Εάν χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά χάπια και υποφέρετε από κάποιο επεισόδιο διάρροιας ή εμετού που διαρκεί περισσότερες από 2 ημέρες, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., προφυλακτικό, διάφραγμα) για 7 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Εάν, αφού έχετε ξεκινήσει τη θεραπεία με το Nilemdo, αποφασίσετε ότι θέλετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς η θεραπεία σας θα χρειαστεί να αλλάξει.

- **Θηλασμός**

Μην πάρετε το Nilemdo εάν θηλάζετε, διότι δεν είναι γνωστό εάν το Nilemdo περνάει στο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Nilemdo δεν έχει καμία ή έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Nilemdo περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Nilemdo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο μαζί με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nilemdo από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nilemdo

Εάν παρατηρήσετε ότι ξεχάσατε:

- μια δόση αργά μέσα στην ημέρα, πάρτε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση την κανονική σας ώρα την επόμενη ημέρα.
- τη δόση της προηγούμενης ημέρας, πάρτε το δισκίο σας την κανονική ώρα και μην αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nilemdo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Nilemdo χωρίς την άδεια του γιατρού σας, καθώς η χοληστερόλη σας μπορεί να αυξηθεί και πάλι.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με τις παρακάτω συχνότητες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα
- πόνος στους ώμους, τα πόδια ή τα χέρια
- αιματολογικές εξετάσεις που υποδεικνύουν ανωμαλίες του ήπατος
- μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (μια παράμετρος που υποδεικνύει πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταφέρει οξυγόνο)
- αυξημένες τιμές κρεατινίνης και αζώτου ουρίας αίματος (εργαστηριακές εξετάσεις για τη νεφρική λειτουργία)
- απώλεια βάρους

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nilemdo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nilemdo

- Η δραστική ουσία είναι το μπεμπεδοϊκό οξύ. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nilemdo περιέχει λακτόζη και νάτριο»)
 - μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
 - άμυλο γλυκολικό νατριούχο (τύπου Α) (βλέπε τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nilemdo περιέχει λακτόζη και νάτριο»)
 - υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
 - μαγνήσιο στεατικό (E470b)
 - διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)
 - μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203), τάλκης (E553b), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG (E521)

Εμφάνιση του Nilemdo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκού έως υπόλευκου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, με χαραγμένη την ένδειξη «180» στη μία πλευρά και την ένδειξη «ESP» στην άλλη πλευρά.
Διαστάσεις δισκίου: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Το Nilemdo διατίθεται σε κυψέλες από πλαστικό/αλουμίνιο σε κουτιά των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε κυψέλες μονάδων δόσης σε κουτιά των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

Παρασκευαστής

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.