

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoinihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm. Tabletin yhdellä puolella on kaiverrus ”180” ja toisella puolella ”ESP”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia

Nilemdo on tarkoitettu aikuisille, joilla on primäärinen (heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, ruokavalion ohella:

- yhdessä statiinin kanssa tai statiinin ja muun lipidejä alentavan lääkityksen kanssa potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus ei pienene tavoitetasolle suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4) tai
- yksinään tai muun lipidejä alentavan lääkityksen kanssa potilaille, jotka eivät siedä statiinia tai joille statiini on vasta-aiheinen

#### Sydän- ja verisuonitauti

Nilemdo on tarkoitettu LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämiseen kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseksi aikuisille, joilla on vakiintunut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai suuri riski sairastua siihen, muiden riskitekijöiden korjaamisen ohella:

- potilaille, jotka saavat suurinta siedettyä statiiniannosta etsetimibin kanssa tai ilman etsetimibiä, tai
- yksinään tai etsetimibin kanssa potilaille, jotka eivät siedä statiinia tai joille statiini on vasta-aiheinen

Tutkimustulokset valmisteiden vaikutuksista LDL-kolesteroliin ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä valmisteiden vaikutuksista eri populaatioissa, ks. kohta 5.1.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Nilemndon suositeltu annos on yksi kalvopäällysteinen 180 mg:n tabletti kerran päivässä.

#### *Samanaikainen simvastatiinihoito*

Kun Nilemndoa käytetään samanaikaisesti simvastatiinin kanssa, simvastatiinin enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa (tai 40 mg vuorokaudessa potilailla, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski tai jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitetta pienemmällä annoksella ja joilla hyötyjen odotetaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat) (ks. kohdat 4.4. ja 4.5).

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhukset*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa vanhuksilla (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), on vain vähän tietoa, eikä dialyysipotilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tutkittu. Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nilemndon käytön aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B). Tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on harkittava säännöllisiä maksantoimintakokeita (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriiset potilaat*

Nilemndon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa, kun simvastatiiniannos on > 40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Statiinien samanaikaisen käytön aiheuttama myopatian riski

Bempedoiinihappo suurentaa plasman statiinipitoisuutta (ks. kohta 4.5). Potilaita, jotka saavat Nilemndoa statiinilääkitystä täydentävänä hoitona, on tarkkailtava suuriin statiiniannoksiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Statiinit saattavat toisinaan aiheuttaa myopatiaa. Harvinaisissa tapauksissa myopatia voi ilmetä rbdomyolyysinä. Siihen saattaa liittyä myoglobiinurian aiheuttama munuaisten äkillinen vajaatoiminta, ja se voi johtaa kuolemaan. Kaikille potilaille, jotka saavat Nilemndoa statiinin

lisäksi, on kerrottava suurentuneesta myopatian riskistä, ja heitä on pyydyttävä ilmoittamaan heti selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta. Jos tällaisia oireita ilmenee, kun potilas saa Nilemdo-hoitoa ja statiinia, on harkittava saman tai vaihtoehtoisen statiinin pienempää enimmäisannosta tai Nilemdo-hoidon lopettamista ja vaihtoehtoisen lipidilääkityksen aloittamista. Lipidipitoisuuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti. Jos myopatia vahvistetaan sillä, että kreatiinikinaasin (CPK) pitoisuus on  $> 10 \times$  normaaliarvon yläraja, Nilemdon ja potilaan samanaikaisesti ottaman statiinin käyttö on lopetettava välittömästi.

Myosiittia, jossa kreatiinikinaasin pitoisuus on  $> 10 \times$  normaaliarvon yläraja, on ilmoitettu harvoin bempedoiinihapon ja peruslääkityksenä käytetyn 40 mg:n simvastatiiniannoksen yhteydessä. Nilemdon kanssa ei saa käyttää yli 40 mg:n simvastatiiniannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

#### Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus

Bempedoiinihappo saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta, sillä se estää OAT2-kuljettajaproteiinia munuaistiehyissä ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa ja laukaista kihdin potilailla, joilla on ollut aiemmin kihti tai joilla on taipumus kihtiin (ks. kohta 4.8). Nilemdo-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee hyperurikemiaa ja kihdin oireita.

#### Kohonneet maksaentsyymiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa bempedoiinihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu maksaentsyymien alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen suurenemista tasolle  $> 3 \times$  normaaliarvon yläraja. Tällaiset arvojen suurenemiset ovat olleet oireettomia eikä niihin ole liittynyt bilirubiiniarvon suurenemista tasolle  $\geq 2 \times$  normaaliarvon yläraja tai kolestaasia. Arvot ovat palautuneet lähtötasolle hoitoa jatkettaessa tai hoidon lopettamisen jälkeen. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Nilemdo-hoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot pysyvät tasolla  $> 3 \times$  normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.8).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Bempedoiinihapon käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), on vain vähän kokemusta, eikä tutkimuksia ole tehty dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nilemdon käytön aikana.

#### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohta 5.2). Säännöllisiä maksan toimintakokeita on harkittava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Potilaita on neuvottava lopettamaan Nilemdo-hoito ennen ehkäisyn lopettamista, jos heillä on tarkoitus tulla raskaaksi.

#### Apuaineet

Nilemdo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi 180 mg:n vahvuinen kalvopäällysteinen tabletti (päiväannos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bempedoiinihappoon

#### *Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset*

*In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo sekä sen aktiivinen aineenvaihduntatuote ja glukuronidimuoto eivät ole yleisesti kuvattujen lääkeaineiden kuljettajaproteiinien substraatteja, lukuun ottamatta bempedoiinihappoglukuronidia, joka on OAT3:n substraatti.

#### *Probenesidi*

Probenesidi on glukuronidikonjugaation estäjä. Sitä koskevan tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida näiden estäjien mahdollista vaikutusta bempedoiinihapon farmakokinetiikkaan. 180 mg:n bempedoiinihappoannos probenesidin vakaassa tilassa suurensi bempedoiinihapon AUC-arvon 1,7-kertaiseksi ja bempedoiinihapon aktiivisen metaboliitin (ESP15228) AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Nämä AUC-arvojen suurenemiset eivät ole kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaikuta annossuosituksiin.

### Bempedoiinihapon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

#### *Statiinit*

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin 180 mg:n bempedoiinihappoannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen, 80 mg:n atorvastatiiniannoksen, 80 mg:n pravastatiiniannoksen ja 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Simvastatiinihappoaltistus suureni kaksinkertaiseksi, kun simvastatiinin 40 mg:n kerta-annos otettiin bempedoiinihapon (180 mg, vakaa tila) kanssa. Kerta-annoksina annetun atorvastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin ja/tai niiden päämetaboliittien AUC-arvot suurenvat 1,4–1,5-kertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin 180 mg bempedoiinihappoa. Tätä suurempaakin arvojen kohoamista on havaittu, kun näiden statiinien yhteydessä annettiin bempedoiinihapon hoitoannosta suurempi annos 240 mg (ks. kohta 4.4).

#### *Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset*

Bempedoiinihappo ja sen glukuronidi estävät heikosti OATP1B1:tä ja OATP1B3:a kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Bempedoiinihapon samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden, jotka ovat OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja (esim. bosentaani, fimasartaani, asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri ja voksilapreviiri, ja statiinit, kuten atorvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini [ks. kohta 4.4]), kanssa voi suurentaa kyseisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Bempedoiinihappo estää OAT2:ta *in vitro*, ja tämä mekanismi saattaa aiheuttaa vähäistä seerumin kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8). Lisäksi bempedoiinihapon OAT2:ta estävä vaikutus saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat OAT2:n substraatteja. Bempedoiinihappo saattaa myös estää heikosti OAT3:a kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

#### *Etsetimibi*

Etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi ja sen glukuronidimuoto) ja etsetimibiglukuronidin AUC-arvo nousi noin 1,6-kertaiseksi ja  $C_{max}$  -arvo noin 1,8-kertaiseksi, kun kerta-annos etsetimibiä otettiin yhdessä vakaan tilan bempedoiinihappoannoksen kanssa. Tämän suurenemisen aiheuttaa todennäköisesti se, että bempedoiinihappo estää OATP1B1:tä, mikä vähentää ottoa maksaan ja vähentää etsetimibiglukuronidin eliminaatiota. Etsetimibin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot suurenvat alle 20 prosenttia. Nämä arvojen suurenemiset eivät ole kliinisesti merkittäviä eivätkä vaikuta annossuosituksiin.

#### *Muut tutkitut yhteisvaikutukset*

Bempedoiinihapolla ei ollut vaikutusta metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai noretisteronia/etinyyliestradiolia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Nilemdon käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Bempedoiinihapon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Bempedoiinihappoa koskevissa eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Koska bempedoiinihappo vähentää kolesterolisynteesiä ja mahdollisesti muiden sikiön normaaliin kehitykseen tarvittavien kolesterolijohdannaisien synteesiä, Nilemdo voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä käytetään raskauden aikana. Nilemdon käyttö on lopetettava ennen hedelmöitymistä tai heti, kun raskaus todetaan (ks. kohta 4.3).

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö bempedoiinihappo/metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Nilemdoa käyttävät naiset eivät saa imettää mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi. Nilemdon käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Nilemdon vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeiden perusteella Nilemdon ei odoteta vaikuttavan lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Nilemdolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bempedoiinihapon turvallisuusprofiilia on tutkittu neljässä lumelääkekontrolloidussa, primääristä hyperlipidemiaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa (N = 3 621). Niihin osallistui potilaita, joilla oli hyperkolesterolemia ja jotka saivat statiinin suurinta siedettyä annosta (2 tutkimusta; n = 3 008), ja potilaita, jotka eivät saaneet ollenkaan statiineja tai saivat pienen annoksen statiineja (2 tutkimusta; n = 613). Bempedoiinihappoa koskevissa päätutkimuksissa yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat hyperurikemia (3,8 %), raajojen kipu (3,1 %), anemia (2,5 %) ja kihti (1,4 %). Bempedoiinihappoa saaneet potilaat lopettivat tutkimuksen lumelääkettä saavia potilaita useammin lihaskouristusten (0,7 % bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,3 % lumelääkettä saaneista potilaista), ripulin (0,5 % vs. < 0,1 %), raajojen kivun (0,4 % vs. 0 %) ja pahoinvoinnin (0,3 % vs. 0,2 %) vuoksi, joskaan bempedoiinihapon ja lumelääkkeen erot eivät olleet merkittäviä. Kardiovaskulaarisia tuloksia koskeneessa tutkimuksessa (CLEAR Outcomes; N = 13 965) todettu turvallisuusprofiili vastasi primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa kuvattua turvallisuusprofiilia.

## Taulukko haittavaikutuksista

Bempedoiinihapon haittavaikutukset, jotka perustuvat primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa todettuihin ilmaantuvuuksiin ja CLEAR Outcomes -tutkimuksessa todettuihin, altistuksen suhteen mukautettuihin ilmaantuvuuksiin, on esitetty elinluokan ja yleisyyden mukaan taulukossa 1.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyysluokitus</b>
Veri ja imukudos	Anemia	Yleinen
	Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Kihti	Yleinen
	Hyperurikemia <sup>a</sup>	Yleinen
	Painon lasku <sup>b</sup>	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen	Yleinen
	Alaniiniaminotransferaasin suureneminen	Melko harvinainen
	Maksantoimintakokeiden suurentuneet arvot	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajojen kipu	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen	Yleinen
	Veren kreatiniiniarvon suureneminen	Melko harvinainen
	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen

- a. Hyperurikemia sisältää liiallisen virtsahapon määrän veressä ja veren virtsahappopitoisuuden nousun  
b. (CLEAR Outcomes -tutkimus) Painon laskua todettiin vain potilailla, joiden painoindeksi (BMI) oli lähtötilanteessa  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ja kuukauden 36 kohdalla paino oli laskenut keskimäärin -2,28 kg. Potilailla, joiden painoindeksi oli lähtötilanteessa  $25 - < 30$  kg/m<sup>2</sup>, paino laski keskimäärin  $< 0,5$  kg. Potilailla, joiden painoindeksi oli lähtötilanteessa  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, bempedoiinihappoon ei liittynyt keskimääräistä painon muutosta

## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

### *Maksaentsyymiarvojen suureneminen*

Bempedoiinihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu seerumin transaminaasiarvojen (ASAT ja/tai ALAT) suurenemista. Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa maksan transaminaasiarvot suurenivat tasolle  $\geq 3 \times$  normaaliarvon yläraja 0,7 prosentilla bempedoiinihappohoitoa saaneista potilasta ja 0,3 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Myös CLEAR Outcomes -tutkimuksessa maksan transaminaasiarvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times$  normaaliarvon yläraja esiintyi useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla (1,6 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (1,0 %). Näihin transaminaasiarvojen suurenemisiin ei liittynyt muita maksan toimintahäiriön merkkejä (ks. kohta 4.4).

### *Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus*

Bempedoiinihappoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seerumin virtsahappopitoisuuden suurenemista. Se saattaa liittyä OAT2:n estämiseen munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa virtsahappopitoisuuden keskimääräinen suureneminen 47,6 mikromoolia/l (0,8 mg/dl) lähtötasosta havaittiin bempedoiinihapon käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen ilmeni yleensä neljän

ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa kihti ilmoitettiin 1,4 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,4 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). CLEAR Outcomes -tutkimuksessa bempedoiinihappohoitoa saaneiden potilaiden virtsahappopitoisuus oli suurentunut keskimäärin 47,6 mikromoolia/l (0,8 mg/dl) lähtötasosta kuukauden 3 kohdalla, ja kihtiä myös ilmoitettiin useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla (3,1 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (2,1 %). Kummassakin hoitoryhmässä potilailla, jotka ilmoittivat kihdistä, oli muita todennäköisemmin ollut aiemmin kihti, ja/tai virtsahapon lähtöpitoisuus oli lähtötilanteessa normaaliarvon ylärajan yläpuolella.

#### *Vaikutukset seerumin kreatiniinipitoisuuteen ja veren ureatyypeen*

Bempedoiinihapon on osoitettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta ja veren ureatyyppiä (BUN). Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa seerumin kreatiniinipitoisuuden keskimääräinen suureneminen 4,4 mikromoolia/l (0,05 mg/dl) lähtötasosta ja BUN-arvon keskimääräinen suureneminen 0,61 mikromoolia/l (1,7 mg/dl) lähtötasosta havaittiin bempedoiinihapon käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja BUN-arvon suureneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, pysyi vakaana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa bempedoiinihapon käytön yhteydessä havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden keskimääräinen suureneminen (5,8 mikromoolia/l (0,066 mg/dl)) ja BUN-arvon keskimääräinen suureneminen (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) olivat samaa luokkaa.

Havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen saattaa liittyä siihen, että bempedoiinihappo estää kreatiniinin OAT2:sta riippuvaista eritystä munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Kyseessä on lääkkeen ja endogeenisen substraatin välinen yhteisvaikutus, eikä se vaikuta viittaavan munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Tämä vaikutus on huomioitava, kun tulkitaan muutoksia arvioidussa kreatiniinipuhdistumassa Nilemdo-hoitoa saavilla potilailla ja erityisesti potilailla, joilla on sairauksia tai jotka käyttävät arvioidun kreatiniinipuhdistuman seurantaa edellyttäviä lääkevalmisteita.

#### *Hemoglobiiniarvojen pieneneminen*

Bempedoiinihappoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hemoglobiiniarvojen pienenemistä. Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa hemoglobiinipitoisuus pieneni lähtötasosta  $\geq 20$  g/l ja alle normaaliarvon alarajan (LLN) 4,6 prosentilla potilaista bempedoiinihapporyhmässä ja 1,9 prosentilla potilaista lumelääkeryhmässä. Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä yli 50 g/l ja alle normaaliarvon alarajan ilmoitettiin yhtä paljon bempedoiinihapporyhmässä (0,2 %) kuin lumelääkeryhmässä (0,2 %). Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Niistä potilaista, joiden hemoglobiiniarvo oli normaali lähtötilanteessa, hemoglobiiniarvo pieneni alle normaalin alarajan hoidon aikana 1,4 prosentilla bempedoiinihapporyhmässä ja 0,4 prosentilla lumelääkeryhmässä. Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa anemiaa ilmoitettiin 2,5 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 1,6 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa havaittiin samankaltaista hemoglobiiniarvojen pienenemistä, ja anemiaa myös ilmoitettiin useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (3,9 %).

#### Vanhukset

Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa 3 621 potilasta sai bempedoiinihappohoitoa, ja tästä ryhmästä 2 098 (58 %) potilasta oli  $> 65$ -vuotiaita. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa 4 141 bempedoiinihappohoitoa saanutta potilasta (59 %) oli  $\geq 65$ -vuotiaita ja 1 066 bempedoiinihappohoitoa saanutta potilasta (15 %) oli  $\geq 75$ -vuotiaita. Yleisessä turvallisuudessa ei havaittu eroja vanhusten ja nuorempien potilasryhmien välillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.



Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet enintään 240 mg vuorokaudessa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), eikä viitteitä annosta rajoittavasta toksisuudesta ole ilmennyt.

Haittatapahtumia ei havaittu eläinkokeissa, joissa eläimet altistuivat jopa 14 kertaa suuremmille annoksille kuin potilaat, jotka saavat 180 mg bempedoiinihappoa kerran vuorokaudessa.

Nilemdo-yliannostukselle ei ole olemassa tiettyä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimia aloitetaan tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX15

#### Vaikutusmekanismi

Bempedoiinihappo on adenosiinitrifosfaatti-sitraattilyaasin (ATP-sitraattilyaasin) estäjä, joka pienentää LDL-kolesterolin pitoisuutta estämällä kolesterolisynteesiä maksassa. ATP-sitraattilyaasi (ACL) on entsyymi, joka sijaitsee 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A-reduktaasista eli HMG-CoA-reduktaasista ylävirtaan kolesterolin biosynteesireitillä. Bempedoiinihappo edellyttää, että hyvin pitkäketjuinen asyyli-CoA-syntetaasi 1 (ACSVL1) aktivoi koentsyymi-A:n ETC-1002-CoA:ksi. ACSVL1 ilmentyy pääasiassa maksassa eikä luustolihasissa. ACL:n esto ETC-1002-CoA:lla vähentää kolesterolisynteesiä maksassa ja pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuutta LDL-reseptorien voimistussäätelyllä. Lisäksi ETC-1002-CoA:n aiheuttama ACL:n estäminen johtaa samanaikaiseen maksan rasvahappojen biosynteesin suppressioon.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Bempedoiinihappo yksinään ja muiden lipidipitoisuutta muuttavien lääkkeiden kanssa käytettynä pienentää LDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n (apo B), kokonaiskolesterolin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutta potilailla, joilla on hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia.

Koska diabetespotilailla on suurentunut ateroskleroottisten sydän- ja verisuonisairauksien riski, bempedoiinihappoa koskeviin kliinisiin kokeisiin osallistui potilaita, joilla on diabetes mellitus. Diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä havaittiin pienempiä HbA1c-arvoja kuin lumelääkeryhmässä (keskimäärin 0,2 %). Potilailla, joilla ei ollut diabetesta, ei havaittu eroa HbA1c-arvoissa bempedoiinihappo- ja lumelääkeryhmän välillä, eikä hypoglykemian yleisyydessä ollut eroja.

#### *Sydämen sähköfysiologia*

Kun annos on 240 mg (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), bempedoiinihappo ei pidennä QT-aikaa kliinisesti merkittävästi.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Kliininen teho ja turvallisuus primäärisessä hyperkolesterolemiassa ja sekamuotoisessa dyslipidemiassa*

Nilemdon tehoa tutkittiin neljässä primääristä hyperlipidemiaa koskevassa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa. Niihin osallistui

3 623 aikuispotilasta, joilla oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. 2 425 potilasta satunnaistettiin saamaan bempedoiinihappoa. Kaikki potilaat saivat bempedoiinihappoa 180 mg tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa suun kautta. Kahdessa tutkimuksessa potilaat saivat peruslääkityksenä lipidejä muuntavaa lääkitystä, johon kuului suurin siedetty statiiniannos sekä mahdollisesti myös muita lipidejä muuntavia lääkkeitä. Kaksi tutkimusta tehtiin potilailla, joilla oli dokumentoitu statiini-intoleranssi. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen pieneneminen prosentteina lähtötilanteesta viikolla 12 lumelääkkeeseen verrattuna.

#### *Yhdistelmähoito statiinien kanssa*

CLEAR Wisdom (tutkimus 1002-047) oli primääristä hyperlipidemiaa koskeva satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus. Tutkimus kesti 52 viikkoa, ja siihen osallistui potilaita, joilla oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Nilemndon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 779 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 522) tai lumelääkettä (n = 257) lipidejä alentavan lääkehoidon suurimman siedetyn annoksen lisäksi. Lipidejä alentavan lääkkeen suurimman siedetyn annoksen määritelmä oli statiinin suurin siedetty annos (mukaan lukien muut statiinihoito-ohjelmat kuin anto kerran vuorokaudessa, hyvin pienet annokset tai ei statiinia) annettuna yksinään tai yhdessä muiden lipidejä alentavien lääkkeiden kanssa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat simvastatiinia vähintään 40 mg vuorokaudessa.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 28–91 vuotta), ja 51 prosenttia potilaista oli  $\geq 65$ -vuotiaita, 36 prosenttia oli naisia, 94 prosenttia oli valkoihoisia, 5 prosenttia oli tummaihoisia ja 1 prosentti oli aasialaisia. Lähtötason LDL-kolesteroli oli keskimäärin 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). Satunnaistamishetkellä statiinihoitoa sai 91 prosenttia potilaista ja 53 prosenttia potilaista sai suuriannoksista statiinihoitoa. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ( $p < 0,001$ ). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta.

CLEAR Harmony (tutkimus 1002-040) oli primääristä hyperlipidemiaa koskeva satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus. Tutkimus kesti 52 viikkoa, ja siinä arvioitiin bempedoiinihapon turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Nilemndon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 2 230 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko bempedoiinihappoa (n = 1 488) tai lumelääkettä (n = 742) lipidejä alentavien lääkkeiden suurimman siedetyn annoksen lisäksi. Lipidilääkkeen suurimman siedetyn annoksen määritelmä oli statiinin suurin siedetty annos (mukaan lukien muut statiinihoito-ohjelmat kuin anto kerran vuorokaudessa ja hyvin pienet annokset) annettuna yksinään tai yhdessä muiden lipidilääkkeiden kanssa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat simvastatiinia vähintään 40 mg vuorokaudessa, ja potilaat, jotka saivat PCSK9:n estäjiä.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 66 vuotta (vaihteluväli: 24–88 vuotta), Potilaista 61 prosenttia oli  $\geq 65$ -vuotiaita, 27 prosenttia oli naisia, 96 prosenttia oli valkoihoisia, 3 prosenttia oli tummaihoisia ja 1 prosentti oli aasialaisia. Keskimääräinen LDL-kolesteroli lähtötilanteessa oli 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). Satunnaistamishetkellä kaikki potilaat saivat statiinihoitoa ja 50 prosenttia potilaista sai suuriannoksista statiinihoitoa. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ( $p < 0,001$ ). Bempedoiinihapporyhmässä LDL-kolesteroli laski tasolle  $< 1,81$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) merkitsevästi useammilla potilailla (32 %) kuin lumelääkeryhmässä (9 %,  $p < 0,001$ ). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Nilemdo-hoidon teho lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, keskimääräisenä prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 12.**

	CLEAR Wisdom (tutkimus 1002-047) (N = 779)		CLEAR Harmony (tutkimus 1002-040) (N = 2 230)	
	Nilemdo n = 522	Lumelääke n = 257	Nilemdo n = 1 488	Lumelääke n = 742
LDL-C <sup>a</sup> , n	498	253	1 488	742
PN-keskiarvo	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	498	253	1 488	742
PN-keskiarvo	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B <sup>a</sup> , n	479	245	1 485	736
PN-keskiarvo	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC <sup>a</sup> , n	499	253	1 488	742
PN-keskiarvo	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, TC = kokonaiskolesteroli.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-047): atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini ja lovastatiini.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-040): atorvastatiini, simvastatiini, pravastatiini.

a. Prosenttimääräinen muutos lähtötilanteesta analysoitiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa selittäviä muuttujia olivat hoito- ja satunnaisositus ja kovariaatti oli lähtötason lipidiparametri.

#### *Potilaat, joilla on statiini-intoleranssi*

CLEAR Tranquility (tutkimus 1002-048) oli primääristä hyperlipidemiaa koskeva satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus. Tässä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa verrattiin lumelääkkeen ja Nilemdon tehoa LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämisessä, kun lääke lisättiin etsetimibiin potilailla, joilla oli kohonnut LDL-kolesteroliarvo, joilla oli aiemmin esiintynyt statiini-intoleranssia ja jotka eivät sietäneet statiinin pienintä hyväksyttyä aloitusannosta suurempaa annosta. Tutkimukseen osallistui 269 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 181) tai lumelääkettä (n = 88) etsetimibin 10 mg:n päiväannoksen lisänä 12 viikon ajan.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 30–86 vuotta). Potilaista 55 prosenttia oli  $\geq$  65-vuotiaita, 61 prosenttia oli naisia, 89 prosenttia oli valkoihoisia, 8 prosenttia oli tummaihoisia, 2 prosenttia oli aasialaisia ja 1 prosentti oli muita. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). Satunnaistamishetkellä 33 prosenttia bempedoiinihappoa saavista potilaista ja 28 prosenttia lumelääkettä saavista potilaista sai statiinihoitoa, jossa käytettiin enintään pienintä hyväksyttyä annosta. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ( $p < 0,001$ ). Bempedoiinihappo pienensi myös merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuuksia (ks. taulukko 3).

CLEAR Serenity (tutkimus 1002-046) oli primääristä hyperlipidemiaa koskeva satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus, joka kesti 24 viikkoa. Tutkimuksessa verrattiin Nilemdon tehoa lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli suurentuneen LDL-kolesterolin pitoisuuden lisäksi statiini-intoleranssi tai he eivät sietäneet kahta tai useampaa statiinia, joista yhtä pienimmällä mahdollisella annoksella. Potilaille, jotka sietivät annosta, joka oli pienempi kuin statiinin hyväksytty aloitusannos, annettiin kyseistä annosta tutkimuksen ajan. Bempedoiinihapon tehoa arvioitiin viikolla 12. Tutkimukseen osallistuneet 345 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 234) tai lumelääkettä (n = 111) 24 viikon ajan. Satunnaistamishetkellä 8 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 10 prosenttia lumelääkettä saaneista potilasta sai statiinihoitoa, jossa annos oli pienempi kuin pienin hyväksytty annos. 36 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 30 prosenttia lumelääkettä saaneista potilasta sai muuta lipidilääkitystä kuin statiinia.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 65 vuotta (vaihteluväli: 26–88 vuotta). Potilaista 58 prosenttia oli  $\geq$  65-vuotiaita, 56 prosenttia oli naisia, 89 prosenttia oli valkoihoisia, 8 prosenttia oli tummaihoisia, 2 prosenttia oli aasialaisia ja 1 prosentti oli muita. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ( $p < 0,001$ ). Lisäksi bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta (katso taulukko 3).

#### *Hoito ilman lipidilääkitystä*

CLEAR Serenity -tutkimukseen (tutkimukseen 1002-046) osallistui 133 potilasta bempedoiinihapporyhmässä ja 67 potilasta lumelääkeryhmässä. He eivät saaneet peruslääkityksenä lipidilääkettä. Bempedoiinihappo pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke tässä alaryhmässä. Ero LDL-kolesterolin pitoisuuden pienenemisessä lähtötilanteesta viikolle 12 oli bempedoiinihappo- ja lumelääkeryhmän välillä  $-22,1\%$  (CI:  $-26,8\%$ ,  $-17,4\%$ ;  $p < 0,001$ ).

**Taulukko 3: Nilemdo-hoidon vaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla on statiini-intoleranssi, keskimääräisesti prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 12.**

	CLEAR Tranquility (tutkimus 1002-048) (N = 269)		CLEAR Serenity (tutkimus 1002-046) (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Lumelääke n = 88	Nilemdo n = 234	Lumelääke n = 111
LDL-C <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
PN-keskiarvo	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
PN-keskiarvo	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B <sup>a</sup> , n	174	81	218	104
PN-keskiarvo	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC <sup>a</sup> , n	176	82	224	107
PN-keskiarvo	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, TC = kokonaiskolesteroli.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-048): atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, lovastatiini.

Peruslääkityksenä käytetty statiini (1002-046): atorvastatiini, simvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, lovastatiini.

a. Prosenttimääräinen muutos lähtötilanteesta analysoitiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa selittäviä muuttujia olivat hoito- ja satunnaisositus ja kovariaatti oli lähtötason lipidiparametri.

Kaikissa neljässä tutkimuksessa suurimmat vaikutukset LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen havaittiin jo viikolla 4, ja teho säilyi koko tutkimuksen ajan. Nämä tulokset olivat johdonmukaisia kaikissa tutkimuksissa tarkastelluissa alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, rotu, etnisyyden alue, diabeteshistoria, lähtötason LDL-kolesteroli, painoindeksi (BMI), heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian (HeFH) tila ja muu lääkitys.

#### Kliininen teho ja turvallisuus sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä

CLEAR Outcomes (tutkimus 1002-043) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, tapahtumalähtöinen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 13 970 aikuispotilaalla oli vakiintunut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti (70 %) tai suuri riski sairastua ateroskleroottiseen sydän- ja verisuonitautiin (30 %). Potilailla, joilla oli vakiintunut sydän- ja verisuonitauti, oli dokumentoidusti anamneesissa sepelvaltimotauti, oireita aiheuttava ääreisvaltimotauti ja/tai aivoverisuonten ateroskleroosi. Potilailla, joilla ei ollut vakiintunutta sydän- ja verisuonitautia, katsottiin olevan suuri sydän- ja verisuonitaudin riski, koska he täyttivät vähintään yhden seuraavista kriteereistä: (1) diabetes mellitus (tyyppi 1 tai tyyppi 2) yli 65-vuotiailla naisilla tai yli 60-vuotiailla miehillä, tai (2) Reynoldsin riskipisteet  $> 30\%$  tai SCORE-riskipisteet  $> 7,5\%$  kymmenen vuoden aikana, tai (3) sepelvaltimon

kalsiumarvo > 400 Agatston-yksikköä milloin tahansa aiemmin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 180 mg Nilemdoa vuorokaudessa (n = 6 992) tai lumelääkettä (n = 6 978) joko yksin tai muiden lipidejä alentavien lääkkeiden, kuten hyvin pienten statiiniannosten, lisäksi. Kaikkiaan yli 95 %:a potilaista seurattiin tutkimuksen päättymiseen tai kuolemaan asti, ja seuranta epäonnistui alle 1 %:n kohdalla. Seurannan mediaanikesto oli 3,4 vuotta.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 65,5 vuotta, ja potilaista 48 % oli naisia ja 91 % oli valkoihoisia. Muita valittuja lähtötilanteen ominaisuuksia olivat hypertensio (85 %), diabetes mellitus (46 %), esidiabetes (42 %), senhetkinen tupakointi (22 %), eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (21 %) ja keskimääräinen painoindeksi 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Lähtötilanteessa 41 % potilaista sai vähintään yhtä lipidejä alentavaa hoitoa, kuten etsetimibiä (12 %) ja hyvin pieniä statiiniannoksia (23 %).

Nilemdo pienensi merkitsevästi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli merkittävien sydän- ja verisuonihaittatapahtumien (MACE-4) riskiä. Näitä olivat sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio, ja niiden riski pieneni 13 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde: 0,87; 95 %:n CI: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Myös tärkeimmän toissijaisen yhdistetyn MACE-3-päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) riski pieneni merkitsevästi 15 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde: 0,85; 95 %:n CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman tulokset olivat yleisesti ottaen johdonmukaiset etukäteen määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien lähtötilanteen ikä, rotu, etninen tausta, sukupuoli, LDL-kolesteroliluokka, statiinien käyttö, etsetimibin käyttö ja diabetes). Nilemdon vaikutuksia ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisiin osatekijöihin olivat mm. 27 %:n vähenemä ei-fataalin sydäninfarktin riskissä ja 19 %:n vähenemä sepelvaltimoiden revaskularisaation riskissä verrattuna lumelääkkeeseen. Ei-fataalit aivohalvaukset ja sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman riski eivät vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen tehon päätetapahtuman tulokset esitetään taulukossa 4. Kaplan-Meierin käyrät ensisijaisen MACE-4-päätetapahtuman ja toissijaisen MACE-3-päätetapahtuman arvioidusta kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta esitetään alla olevissa kuvissa 1 ja 2. Ensisijaisen MACE-4-päätetapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus eriytyy kuukauteen 6 mennessä.

Lisäksi Nilemdon ja lumelääkkeen ero LDL-kolesterolin keskimääräisessä prosentuaalisessa muutoksessa lähtötilanteen ja kuukauden 6 välisenä aikana oli -20 % (95 %:n CI: -21 %, -19 %).

**Taulukko 4: Nilemndon vaikutus merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin**

	<b>Nilemdo N = 6 992</b>	<b>Lumelääke N = 6 978</b>	<b>Nilemdo vs. lumelääke</b>
<b>Päätetapahtuma</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Riskisuhde<sup>a</sup> (95 %:n CI) p-arvo<sup>b</sup></b>
<b>Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma</b>			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus, sepelvaltimoiden revaskularisaatio (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
<b>Ensisijaisen päätetapahtuman osatekijät</b>			
Ei-fataali sydäninfarkti	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Ei-fataali aivohalvaus	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
<b>Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat</b>			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Fataali ja ei-fataali sydäninfarkti	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Fataali ja ei-fataali aivohalvaus	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

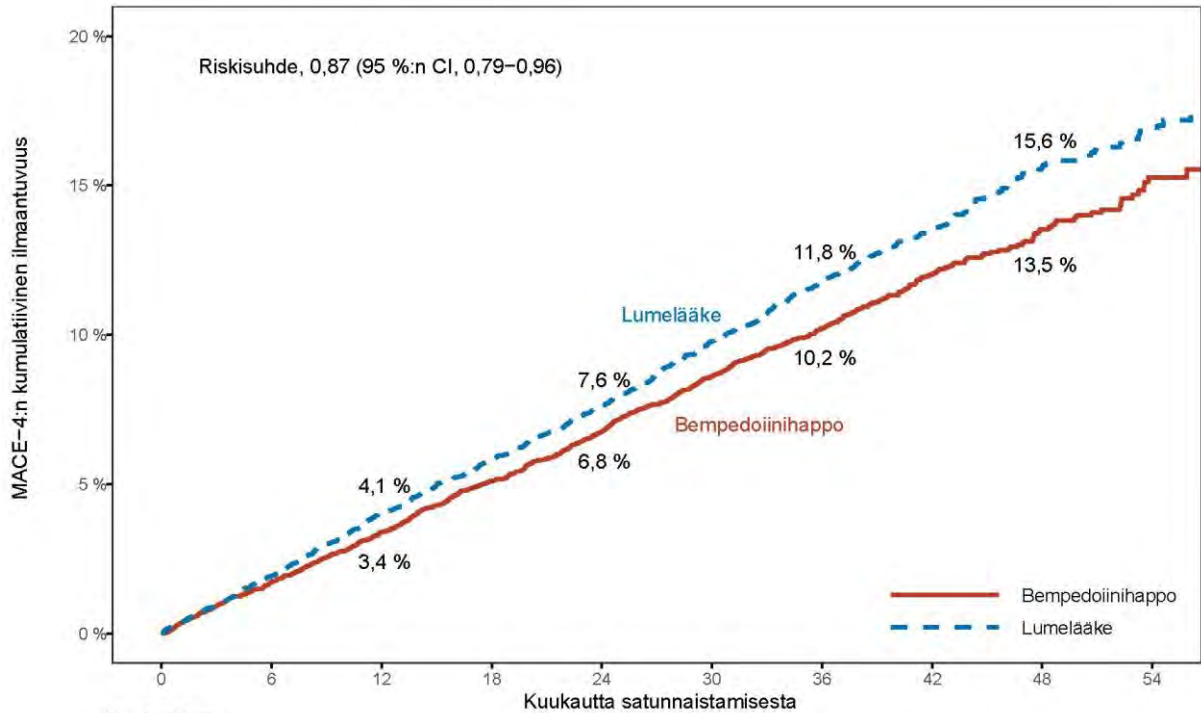
CI = luottamusväli; MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittatapahtuma; NS = ei merkitsevä

a. Riskisuhde ja vastaava 95 %:n CI perustuivat Coxin suhteellisen vaaran malliin, jossa hoito oli selittävä muuttuja.

b. p-arvo perustui log rank -testiin.

Huomautus: tässä taulukossa esitetään myös kunkin MACE-osatekijän ensimmäiseen esiintymiseen kulunut aika. Sama potilas voi olla mukana useammassa kuin yhdessä kategoriassa.

**Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä MACE-4:n ensimmäiseen esiintymiseen kuluneesta ajasta**



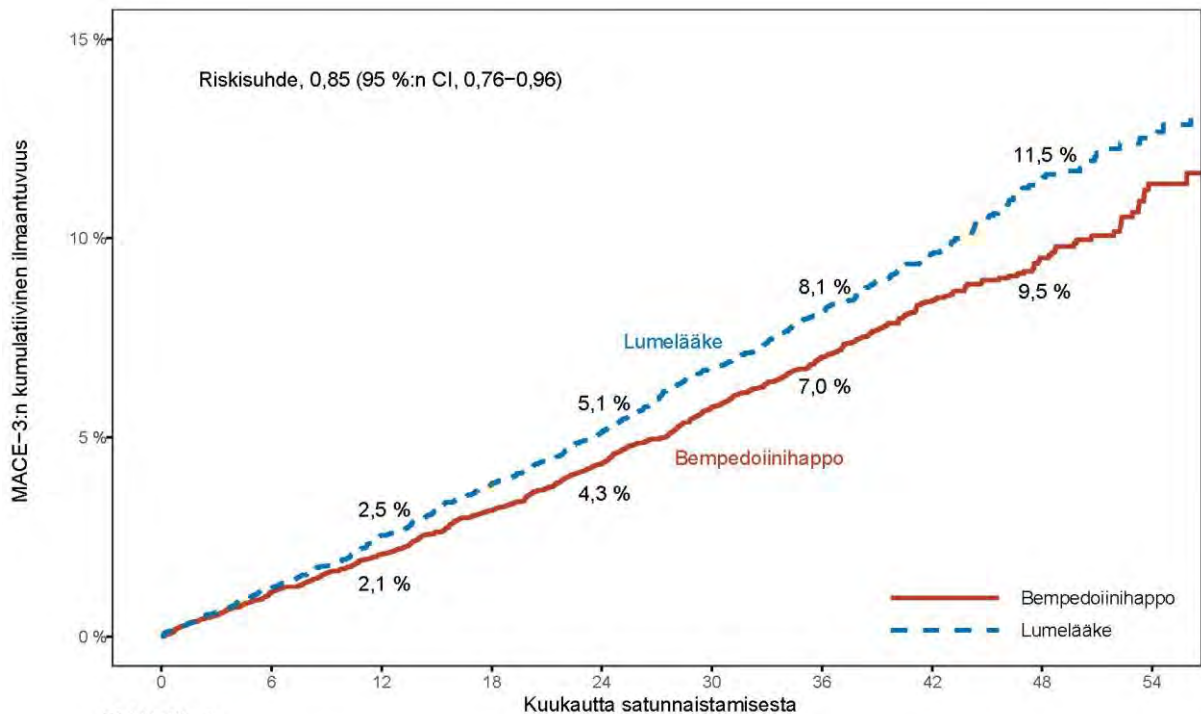
Riskipotilaat

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

MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittapahtuma

Huomautus: MACE-4 määritellään sydän- ja verisuoniperäisestä kuolemasta, ei-fataalista sydäninfarktista, ei-fataalista aivohalvauksesta ja sepelvaltimoiden revaskularisaatiosta koostuvaksi yhdistetyksi päätetapahtumaksi.

**Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrä MACE-3:n ensimmäiseen esiintymiseen kuluneesta ajasta**



Riskipotilaat

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

MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittapahtuma

Huomautus: MACE-3 määritellään sydän- ja verisuoniperäisestä kuolemasta, ei-fataalista sydäninfarktista ja ei-fataalista aivohalvauksesta koostuvaksi yhdistetyksi päätetapahtumaksi.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset bempedoiinihapon käytöstä kohonneen kolesterolin hoidossa pediatrisissa potilasryhmissä, joissa potilaiden ikä on 4–17 vuotta (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bempedoiinihapon imeytymisessä mediaaniaika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen on 3,5 tuntia 180 mg:n Nilemdo-tabletteja käytettäessä. Bempedoiinihapon farmakokineettiset parametrit esitetään keskiarvoina (keskihajonta, SD), ellei toisin ole ilmoitettu. Bempedoiinihappoa voidaan pitää aihiolääkkeenä, jonka ACSVL1 aktivoi solunsisäisesti ETC-1002-CoA:ksi. Vakaan tilan  $C_{max}$  oli 24,8 (6,9) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 348 (120) mikrog.h/ml, kun hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille annettiin useita annoksia. Bempedoiinihapon vakaan tilan farmakokinetiikka oli yleisesti lineaarinen alueella 120–220 mg. Bempedoiinihapon farmakokinetiikassa ei tapahtunut aikasidonnaisia muutoksia, kun potilaalle annettiin toistuvasti suositeltu annos, ja bempedoiinihapon vakaa tila saavutettiin 7 vuorokaudessa. Bempedoiinihapon keskimääräinen kertymissuhde oli noin 2,3-kertainen.

Anto ruokailun yhteydessä ei vaikuttanut bempedoiinihapon oraaliseen biologiseen hyötyosuuteen, kun bempedoiinihappo annettiin 180 mg:n Nilemdo-tabletteina. Ruoka hidastaa bempedoiinihapon imeytymisnopeutta. Imeytymisvakio ruokailun yhteydessä on 0,32/h.

### Jakautuminen

Bempedoiinihapon näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 18 l. Bempedoiinihappo sitoutui plasman proteiineihin 99,3-prosenttisesti, sen glukuronidi 98,8-prosenttisesti ja sen aktiivinen metaboliitti ESP15228 99,2-prosenttisesti. Bempedoiinihappo ei jakaudu punasoluihin.

### Biotransformaatio

Metabolisia yhteisvaikutuksia koskevat *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo, sen aktiivinen metaboliitti ja glukuronidimuodot eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien kautta eivätkä estä tai indusoi niitä.

Bempedoiinihapon ensisijainen eliminaatioreitti on metaboloituminen asyyliglukuronidiksi. Lisäksi bempedoiinihappo muuntuu palautuvasti aktiiviseksi metaboliitiksi (ESP15228) ihmisen maksassa *in vitro* havaitun aldo-ketoreduktaasiaktiiviteetin perusteella. Toistuvan annon jälkeen ESP15228:n metaboliitti-kanta-ainesuhteen keskimääräinen plasman AUC oli 18 %, ja arvo pysyi vakaana ajan kuluessa. Kumpikin yhdiste muuntuu epäaktiiviseksi glukuronidikonjugaatiksi *in vitro* UGT2B7:n vaikutuksesta. Bempedoiinihappoa, ESP15228:ta ja niiden konjugoituneita muotoja havaittiin plasmassa. Bempedoiinihapon osuus  $AUC_{0-48\text{ h}}$ :sta oli suurin (46 %) ja toiseksi suurin oli sen glukuronidin osuus (30 %). ESP15228:n osuus plasma  $AUC_{0-48\text{ h}}$ -arvosta oli 10 prosenttia ja sen glukuronidin osuus 11 prosenttia.

Hyperkolesterolemiapotilailla bempedoiinihapon ekvipotentin aktiivisen metaboliitin (ESP15228) vakaan tilan  $C_{max}$  oli 3,0 (1,4) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 54,1 (26,4) mikrog.h/ml. ESP15228:lla oli todennäköisesti vähäinen vaikutus bempedoiinihapon yleiseen kliiniseen aktiivisuuteen systeemisen altistumisen ja farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella.



## Eliminaatio

Bempedoiinihapon puhdistuma vakaassa tilassa (CL/F), joka määritettiin hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, oli 12,1 ml/min kerran päivässä otettavan annoksen jälkeen. Muuttumattoman bempedoiinihapon munuaispuhdistuma oli alle 2 prosenttia kokonaispuhdistumasta. Bempedoiinihapon keskimääräinen (SD) puoliintumisaika ihmisillä oli 19 (10) tuntia vakaassa tilassa.

Kun potilaille annettiin suun kautta 240 mg:n kerta-annos bempedoiinihappoa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), 62,1 prosenttia kokonaisannoksesta (bempedoiinihaposta ja sen metaboliiteista) havaittiin virtsassa, pääasiassa bempedoiinihapon asyyli-glukuronidikonjugaattina, ja 25,4 % havaittiin ulosteessa. Yhteensä alle 5 prosenttia annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana bempedoiinihappona ulosteeseen ja virtsaan.

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Bempedoiinihapon farmakokineetiikkaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka koski kaikkia kliinisiä tutkimuksia (n = 2 261) ja jonka tarkoituksena oli arvioida munuaistoiminnan vaikutusta bempedoiinihapon vakaan tilan AUC-arvoon. Lisäksi sitä arvioitiin farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa, johon osallistuvien potilaiden munuaisten toiminta vaihteli. Potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, keskimääräinen altistuminen bempedoiinihapolle oli 1,4-kertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (90 % PI: 1,3, 1,4). Potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, se oli 1,9-kertainen (90 % PI: 1,7, 2,0) (ks. kohta 4.4).

Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on vain vähän tietoa. Kerta-annostutkimuksessa bempedoiinihapon AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla (n = 5), joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Bempedoiinihapon kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut dialyysipotilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Bempedoiinihapon ja sen metaboliitin (ESP15228) farmakokineetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B), kerta-annoksen jälkeen (n = 8/ryhmä). Verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti, bempedoiinihapon keskimääräinen C<sub>max</sub>-arvo oli 11 prosenttia pienempi ja AUC-arvo 22 prosenttia pienempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, vastaavat arvot pienenevät 14 ja 16 prosenttia. Tämän ei odoteta heikentävän tehoa. Siksi annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Bempedoiinihappoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

### *Muut erityispotilasryhmät*

Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet bempedoiinihapon farmakokineetiikkaan. Paino oli tilastollisesti merkitsevä kovariaatti. Painon alimpaan kvartiiliin (< 73 kg) liittyi noin 30 prosenttia suurempi altistuminen. Altistumisen suurentuminen ei ollut kliinisesti merkittävää, eikä annoksen muuttamista painon perusteella suositella.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Bempedoiinihapo lisäsi jyrsijöiden elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta urosrotilla sekä hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta uroshiirillä. Koska nämä ovat yleisiä kasvaimia

jiirsijöiden elinikäisissä biotesteissä ja kasvainten syntymekanismitä johtuu jiirsijäspesifisen PPAR-alfan aktivoitumisesta, näiden kasvainten ei katsota aiheuttavan riskiä ihmisille.

Maksan painon suurenemistä ja hepatosellulaarista hypertrofiaa havaittiin ainoastaan rotilla, ja nämä vaikutukset palautuivat osittain kuukauden mittaisen palautumisjakson jälkeen. Tämän jakson aikana annostus oli  $\geq 30$  mg/kg/vrk tai neljä kertaa ihmisten altistus annoksella 180 mg. Palautuvia, ei-haitallisia laboratorioarvojen muutoksia, jotka viittasivat näihin maksaan kohdistuneisiin vaikutuksiin, punasolu- ja koagulaatioarvojen pienenemistä sekä ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemistä havaittiin kummallakin lajilla siedettyjä annoksia käytettäessä. Pitkäaikaistutkimuksissa haitallisen reaktion haitaton vaikutustaso (NOAEL) oli 10 mg/kg/vrk rotilla ja 60 mg/kg/vrk apinoilla, vastaten altistumista alle ihmisten altistumistason (annoksella 180 mg) ja 15 kertaa tätä altistumistasoa suurempi.

Bempedoiinihappo ei ollut teratogeeninen tai toksinen tiineenä olevien kanien alkioille tai sikiöille, kun annos oli enintään 80 mg/kg/vrk tai 12 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Elinkykyisten sikiöiden määrä väheni tiineillä rotilla, joille annettiin bempedoiinihappoa 10, 30 ja 60 mg/kg/vrk organogeneesin aikana, ja sikiön paino pieneni, kun annos oli  $\geq 30$  mg/kg/vrk tai neljä kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (180 mg). Sikiön luustolöydösten (lapaluun tai kylkiluiden taipumisten) määrä kasvoi kaikilla annoksilla, kun altistuminen oli vähäisempää kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä kehitystutkimuksessa tiineille rotille annettiin bempedoiinihappoa 5, 10, 20 ja 30 mg/kg/vrk koko tiineyden ja imetyksen ajan. Emoon kohdistui haittavaikutuksia, kun annos oli  $\geq 20$  mg/kg/vrk. Elävien ja eloonjääneiden poikasten määrä pieneni sekä poikasten kasvu, oppiminen ja muisti heikkenivät, kun annos oli  $\geq 10$  mg/kg/vrk, jolloin emon altistuminen oli 10 mg/kg/vrk eli pienempi kuin ihmisten altistumistaso annoksella 180 mg.

Nilemdon vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Kun uros- ja naarasrotille annettiin bempedoiinihappoa ennen parittelua ja naaraille tiineyspäivään 7 asti, kiimakierrossa tapahtui muutoksia ja keltarauhasten ja kiinnittymisten määrä pieneni, kun annos oli  $\geq 30$  mg/kg/vrk. Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai spermametritteihin ei havaittu, kun annos oli 60 mg/kg/vrk (4 ja 9 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistumistaso 180 mg).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

#### Kalvopäällyste

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli/PEG (E1521)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

36 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyvinyylikloridista (PVC) / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetyt polyvinyylikloridista (PVC) / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1425/001 - 011

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01/04/2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
bempedoiinihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1425/001 10 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/007 14 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/002 28 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/003 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/008 84 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/004 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/005 98 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/006 100 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/20/1425/009 10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti  
EU/1/20/1425/010 50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti  
EU/1/20/1425/011 100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nilemdo 180 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
bempedoiiinihappo

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Nilemdo 180 mg kalvopäällysteiset tabletit bempedoiinihappo

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Nilemdo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta
3. Miten Nilemdo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nilemdo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Nilemdo on ja mihin sitä käytetään**

**Mitä Nilemdo on ja miten se toimii**

Nilemdo on lääke, joka vähentää LDL-kolesterolin eli niin kutsutun pahan kolesterolin (eräs rasvatyyppi) määrää veressä. Nilemdo voi auttaa myös vähentämään sydän- ja verisuonitautien riskiä pienentämällä pahan kolesterolin määrää.

Nilemdo-valmisteen vaikuttava aine on bempedoiinihappo. Se ei ole aktiivinen ennen kuin se saapuu maksaan. Siellä se muuntuu aktiiviseen muotoon. Bempedoiinihappo vähentää kolesterolin tuotantoa maksassa ja lisää LDL-kolesterolin poistumista verestä estämällä entsyymiä (ATP-sitraattilyaasia), jota tarvitaan kolesterolin tuotannossa.

**Mihin Nilemdo-valmistetta käytetään**

- Aikuisille, joilla on primäärinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Ne ovat sairauksia, jotka suurentavat veren kolesterolipitoisuutta. Lääkettä käytetään kolesterolipitoisuutta pienentävän ruokavalion lisänä.
- Aikuisille, joilla on korkea veren kolesterolipitoisuus ja joilla on jo sydän- ja verisuonitauti tai jokin muu tila, joka suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Nilemdo-valmistetta käytetään, jos

- potilas on käyttänyt jotakin statiinia (kuten simvastatiinia, joka on yleisesti käytetty lääke korkean kolesterolin hoitoon), mutta se ei ole pienentänyt LDL-kolesterolin pitoisuutta riittävästi
- yksinään tai yhdessä muiden kolesterolilääkkeiden kanssa, kun potilas ei siedä statiineja tai niitä ei voida käyttää.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta

### Älä ota Nilemdo-valmistetta

- jos olet allerginen bempedoiinihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos käytät yli 40 mg simvastatiinia (toinen kolesterolilääke) vuorokaudessa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nilemdo-valmistetta,

- jos sinulla on joskus ollut kihti
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia.

Lääkäri saattaa määrätä sinut verikokeeseen, ennen kuin alat käyttää Nilemdo-valmistetta yhdessä statiinin kanssa. Verikokeella tarkastetaan, miten hyvin maksasi toimii.

### Lapset ja nuoret

Nilemdo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska Nilemdo-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja Nilemdo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin lääkkeitä, jotka sisältävät jotakin seuraavista aineista:

- atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini (statiineja, joilla pienennetään kolesterolipitoisuutta).  
Lihassairauksien riski saattaa suurentua, kun statiineja käytetään yhdessä Nilemdo-valmisteen kanssa. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta
- bosentaani (käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
- fimasartaani (käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri, voksilapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon)

### Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin ja lopeta Nilemdo-valmisteen käyttö.

- **Raskaus**  
Varmista ennen käyttöä, ettet ole raskaana ja että käytät tehokasta ehkäisyä lääkärin suositusten mukaisesti. Jos käytät ehkäisytabletteja ja sinulla on yli kahden päivän ajan ripulia tai oksentelua, käytä vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia tai pessaaaria) seitsemän päivän ajan oireiden loppumisen jälkeen.

Jos päätät yrittää tulla raskaaksi Nilemdo-hoidon aloittamisen jälkeen, kerro asiasta lääkärille, sillä hoitoa täytyy muuttaa.

- **Imetys**  
Nilemdo-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö Nilemdo rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Nilemdo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Nilemdo-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Nielaise tabletti kokonaisena aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

### **Jos otat enemmän Nilemdo-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

### **Jos unohdat ottaa Nilemdo-valmistetta**

Toimi seuraavasti, jos huomaat unohtaneesi:

- saman päivän annoksen aiemmin päivällä: ota unohtunut annos, ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä
- edellisen päivän annoksen: ota tabletti tavanomaiseen aikaan äläkä ota unohtunutta annosta.

### **Jos lopetat Nilemdo-valmisteen oton**

Älä lopeta Nilemdo-valmisteen ottamista ilman lääkärin lupaa, sillä kolesterolipitoisuus voi taas kohota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

**Yleiset** (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- veren virtsahappoarvon suureneminen, kihti
- kipu hartioissa, säärissä tai käsivarsissa

- verikokeiden tulokset, jotka viittaavat maksaongelmiin
- glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen (mittaa munuaisten toimintaa).

**Melko harvinaiset** (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- hemoglobiiniarvon pieneneminen (hemoglobiini on punasolujen proteiini, joka kuljettaa happea)
- kohonneet kreatiniiniarvot ja veren ureatyppi (munuaisten toiminnan laboratoriotulokset)
- painon lasku.

### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Nilemdo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Nilemdo sisältää

- Vaikuttava aine on bempedoiinihappo. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa.
- Muut aineet ovat:
  - laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
  - mikrokiteinen selluloosa (E460)
  - natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nilemdo sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
  - hydroksiipropyyliselluloosa (E463)
  - magnesiumstearaatti (E470b)
  - vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
  - osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), makrogoli/PEG (E1521)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia ja soikeita. Niiden yhdellä puolella on kaiverrus "180" ja toisella puolella "ESP". Tabletin mitat: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo toimitetaan muovisissa/alumiinisissa läpipainopakkauksissa. Pakkauksessa on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kerta-annosläpipainopakkauksissa 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa.



Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä joka maassa.

### **Myyntiluvan haltija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

### **Valmistaja**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.