

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilemdo 180 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg ta' bempedoic acid.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull 180 mg pillola miksija b'rita fiha 28.5 mg lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, bajda għal abjad maħmuġ, ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 13.97 mm × 6.60 mm × 4.80 mm, imnaqqxa b'"180" fuq naħa waħda u "ESP" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Iperkolesterolemija u dislipidemija mħallta

Nilemdo huwa indikat f'adulti b'iperkolesterolemija primarja (eterożigota familjali u mhux familjali) jew dislipidemija mħallta, bħala zieda mad-dieta:

- flimkien ma' statina jew statina ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi f'pazjenti li ma jistgħux jilhqqu l-miri LDL-C bid-doża massima ttollerata ta' statina (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.4) jew,
- waħdu jew flimkien ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi f'pazjenti li ma jittollerawx statina, jew li l-istatina hija kontraindikata għalihom.

Mard kardjovaskulari

Nilemdo huwa indikat f'adulti b'mard aterosklerotiku kardjovaskulari stabbilit jew b'riskju għoli għal mard aterosklerotiku kardjovaskulari biex inaqqas ir-riskju kardjovaskulari billi jbaxxi l-livelli ta' LDL-C, bħala zieda mal-korrezzjoni ta' fatturi oħra ta' riskju:

- f'pazjenti fuq doża massima ttollerata ta' statina u flimkien ma' ezetimibe jew mingħajru jew,
- waħdu jew flimkien ma' ezetimibe f'pazjenti li jew huma intolleranti għall-istatini, jew li għalihom statina hija kontraindikata.

Għar-rizultati tal-istudji fir-rigward tal-effetti fuq l-LDL-C, avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati ara sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Nilemdo hija pillola waħda miksija b'rita ta' 180 mg li tittiehed darba kuljum.

Terapija ta' simvastatin konkomitanti

Meta Nilemdo jingħata flimkien ma' simvastatin, id-doża ta' simvastatin għandha tkun limitata għal 20 mg kuljum (jew 40 mg kuljum għal pazjenti b'iperkolesterolemija severa u riskju għoli għal kumplikazzjonijiet kardjovaskulari, li ma jkunux laħqu l-miri ta' trattament tagħhom b'doži aktar baxxi u meta l-benefiċċji jkunu mistennija li jegħlbu r-riskji potenzjali) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (definit bħala rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²), u l-pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (*end-stage renal disease*, ESRD) fuq dijaliżi ma ġewx studjati. Monitoraġġ addizzjonali għal reazzjonijiet avversi jista' jkun ġustifikat f'dawn il-pazjenti meta jingħata Nilemdo (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child-Pugh A jew B). M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C). Għandhom jiġu kkunsidrati testijiet tal-funzjoni tal-fwied perjodiċi għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nilemdo fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kull pillola miksija b'rita għandha tittiehed mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pillola għandha tinbela' shiħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkomitanti ma' simvastatin > 40 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju potenzjali ta' mijopatija bl-użu konkomitanti tal-istatini

Bempeđoic acid iżid il-konċentrazzjonijiet tal-istatini fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Pazjenti li jirċievu Nilemdo bħala terapija miżjuda ma' statina għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi li huma assoċjati mal-użu ta' doži għoljin ta' statini. L-istatini xi drabi jikkawżaw mijopatija. F'każijiet

rari, il-mijopatija tista' tiehu l-forma ta' rabdomijolizi bi jew minghajr insufficjenza tal-kliewi akuta sekondarja għal mijoglobinurja, u tista' twassal għal fatalità.

Il-pazjenti kollha li jirċievu Nilemdo flimkien ma' statina għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali miżjud ta' mijopatija u għandu jintqalilhom biex jirrapportaw fil-pront kwalunkwe wġiġh, irtubija, jew dgħufija fil-muskoli mhux spjegati. Jekk dawn is-sintomi jseħhu waqt li pazjent ikun qiegħed jirċievi trattament b'Nilemdo u statina, għandha tiġi kkunsidrata doża massima iktar baxxa tal-istess statina jew statina alternattiva, jew il-waqfien ta' Nilemdo u l-bidu ta' terapija alternattiva li tnaqqas il-lipidi taħt monitoraġġ mill-qrib ta' livelli tal-lipidi u r-reazzjonijiet avversi. Jekk mijopatija tiġi kkonfermata b'livell ta' fosfokinażi tal-kreatina (*creatine phosphokinase*, CPK) > 10× il-limitu ta' fuq tan-normal (*upper limit of normal*, ULN), Nilemdo u kwalunkwe statina li l-pazjent ikun qed jiehu b'mod konkomitanti għandhom jitwaqqfu immedjament.

Miżżjura b'livell ta' CPK > 10× ULN għet irrappurtata b'mod rari b'bempedoic acid u terapija ta' sfond b'simvastatin 40 mg. Doži ta' simvastatin > 40 mg ma għandhomx jintużaw ma' Nilemdo (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Żieda fl-aċidu uriku fis-seru

Bempedoic acid jista' jgħolli l-livell ta' aċidu uriku fis-seru minhabba l-inibizzjoni tal-OAT2 tubulari renali u jista' jikkawża jew jaggrava l-iperurikemija u jippreċipita l-gotta f'pazjenti bi storja medika ta' gotta jew predisposti għall-gotta (ara sezzjoni 4.8). It-trattament b'Nilemdo għandu jitwaqqaf jekk tidher iperurikemija li tkun akkumpanjata minn sintomi ta' gotta.

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fi provi kliniċi, żidiet ta' > 3× ULN fl-enzimi tal-fwied alanine aminotransferase (ALT) u aspartate aminotransferase (AST) ġew irrappurtati b'bempedoic acid. Dawn iż-żidiet kienu asintomatiċi u ma kinux assoċjati ma' żidiet ta' ≥ 2× ULN fil-bilirubina jew b'kolestazi u reġġu lura għal-linja bażi bi trattament kontinwu jew wara l-waqfien tat-terapija. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru fil-bidu tat-terapija. It-trattament b'Nilemdo għandu jitwaqqaf jekk tippersisti żieda fit-transaminases ta' > 3× ULN (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata ta' bempedoic acid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (definit bħala eGFR < 30 mL/min/1.73 m²), u pazjenti b'ESRD fuq id-dijalizi ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2). Jista' jkun iġġustifikat monitoraġġ addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti meta jingħata Nilemdo.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C) ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2). Għandhom jiġu kkunsidrati testijiet tal-funzjoni tal-fwied perjodiċi għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jieqfu milli jieħdu Nilemdo qabel ma jwaqqfu l-miżuri ta' kontraċezzjoni jekk jipplanaw li joħorġu tqal.

Eċċipjenti

Nilemdo fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott medicinali.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 180 mg pillola miksija b'rita (doża ta' kuljum), jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq bempedoic acid

Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur

Studji ta' interazzjoni mediċinali *in vitro* jissuġġerixxu li bempedoic acid, kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu u l-forma ta' glucuronide, mhumiex sottostrati ta' trasportaturi tal-medicina kkaratterizzati komunement bl-eċċezzjoni ta' bempedoic acid glucuronide, li huwa substrat ta' OAT3.

Probenecid

Probenecid, inibitur tal-konjugazzjoni ta' glucuronide, gie studjat biex jiġi evalwat l-effett potenzjali ta' dawn l-inibituri fuq il-farmakokinetika ta' bempedoic acid. L-ġhoti ta' bempedoic acid 180 mg ma' probenecid fi stat fiss irriżulta f'żieda ta' 1.7 darbiet fl-erja taħt il-kurva (*area under the curve, AUC*) ta' bempedoic acid u żieda ta' 1.9 darbiet fl-AUC tal-metabolit attiv ta' bempedoic acid (ESP15228). Dawn iż-żidiet mhumiex klinikament sinifikanti u ma għandhomx impatt fuq ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ.

Effetti ta' bempedoic acid fuq prodotti mediċinali oħra

Statini

L-interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn bempedoic acid 180 mg u simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg, u rosuvastatin 40 mg ġew evalwati fi provi kliniċi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' simvastatin 40 mg ma' bempedoic acid 180 mg fi stat fiss irriżulta f'żieda ta' darbtejn fl-esponiment għal simvastatin acid. Ġew osservati żidiet ta' 1.4 darbiet sa 1.5 darbiet fl-AUC ta' atorvastatin, pravastatin, u rosuvastatin (mogħtija bhala doži waħdanin) u/jew il-metaboliti ewlenin tagħhom meta ngħataw flimkien ma' bempedoic acid 180 mg. Ġew osservati żidiet oghla meta dawn l-istatini ngħataw flimkien ma' doża supratherapewtika ta' 240 mg ta' bempedoic acid (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur

Bempedoic acid u l-glucuronide tiegħu jinibixxu b'mod dgħajjef OATP1B1 u OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-ġhoti flimkien ta' bempedoic acid ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OATP1B1 jew OATP1B3 (jiġifieri, bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, u statini bħal atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, u simvastatin [ara sezzjoni 4.4]) jistgħu jirriżultaw f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Bempedoic acid jinibixxi OAT2 *in vitro*, li jista' jkun il-mekkaniżmu responsabbli għal żidiet zgħar fil-kreatinina tas-seru u aċidu uriku (ara sezzjoni 4.8). L-inibizzjoni ta' OAT2 minn bempedoic acid tista' potenzjalment iżżid ukoll il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT2. Bempedoic acid jista' wkoll jinibixxi b'mod dgħajjef OAT3 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Ezetimibe

L-AUC u s-C_{max} ta' ezetimibe totali (ezetimibe u l-forma tal-glucuronide tiegħu) u ezetimibe ta' glucuronide żdiedu b'madwar 1.6 u 1.8 darbiet, rispettivament, meta ttiehdet doża waħda ta' ezetimibe ma' bempedoic acid fi stat fiss. Din iż-żieda x'aktarx hija dovuta għall-inibizzjoni ta' OATP1B1 minn bempedoic acid, li tirriżulta f'assorbiment epatiku mnaqqas u sussegwentement eliminazzjoni mnaqqsa tal-glucuronide ta' ezetimibe. Iż-żidiet fl-AUC u fis-C_{max} għal ezetimibe kienu inqas minn 20%. Dawn iż-żidiet mhumiex klinikament sinifikanti u m'għandhomx impatt fuq ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ.

Interazzjonijiet ohra studjati

Bempedoic acid ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' metformin jew il-farmakokinetika tal-kontraċettivi orali norethindrone/ethinyl estradiol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Nilemdo m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' bempedoic acid f'nisa tqal. Studji f'animali b'bempedoic acid urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba li bempedoic acid inaqqas is-sintezi tal-kolesterol u possibbilment is-sintezi ta' derivattivi ohra tal-kolesterol meħtieġa għall-iżvilupp normali tal-fetu, Nilemdo jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. Nilemdo għandu jieqaf qabel il-konċepiment jew malli tiġi rikonnoxxuta t-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk bempedoic acid/metaboliti jigħx eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji, in-nisa li jkunu qed jieħdu Nilemdo m'għandhomx ireddgħu lit-trabi tagħhom. Nilemdo hu kontra-indikat waqt treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' Nilemdo fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi ta' studji f'animali, ma huwa mistenni l-ebda effett fuq ir-riproduzzjoni jew il-fertilità b'Nilemdo (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nilemdo m'għandu l-ebda effett jew fiit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' bempedoic acid gie studjat f'4 studji ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo dwar iperlipidemija primarja (N=3 621) li jinkludu pazjenti b'iperkolesterolemija fuq id-doża ta' statina massima ttollerata (2 studji; n=3 008) u pazjenti fuq l-ebda doża ta' statina jew fuq waħda baxxa (2 studji; n=613). Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni b'bempedoic acid waqt il-provi pivotali kienu iperurikemija (3.8%), uġiġħ fl-estremitàjiet (3.1%), anemija (2.5%), u gotta (1.4%). Kien hemm aktar pazjenti fuq bempedoic acid, meta mqabbel ma' trattament bil-placebo, li waqqfu t-trattament minhabba spażmi fil-muskoli (0.7% kontra 0.3%), dijarea (0.5% kontra < 0.1%), uġiġħ fl-estremitàjiet (0.4% kontra 0), u nawsja (0.3% kontra 0.2%), għalkemm id-differenzi bejn il-bempedoic acid u l-placebo ma kinux sinifikanti. Il-profil tas-sigurtà fl-istudju dwar riżultati kardjovaskulari (CLEAR Outcomes; N=13 965) kien konsistenti mal-profil globali tas-sigurtà deskritt fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'bempedoic acid, ibbażati fuq ir-rati ta' inċidenza minn studji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja u rati ta' inċidenza aġġustati għall-esponiment mill-istudju CLEAR Outcomes, qed jintwerew permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f'tabella 1.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Reazzjonijiet avversi	Kategoriji ta' frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni
	Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Gotta	Komuni
	Iperurikemija ^a	Komuni
	Tnaqqis fil-piż ^b	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda fl-alanine aminotransferase	Mhux komuni
	Żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied	Mhux komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fl-estremitàjiet	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari	Komuni
	Żieda fil-kreatinina fid-demem	Mhux komuni
	Żieda fl-urea fid-demem	Mhux komuni

a. Iperurikemija tinkludi iperurikemija u żieda tal-aċidu uriku tad-demem

b. (L-istudju CLEAR Outcomes) Tnaqqis fil-piż gie osservat biss f'pazjenti b'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) ta' ≥ 30 kg/m² fil-linja bażi, bi tnaqqis medju fil-piż tal-ġisem ta' -2.28 kg fix-xahar 36. Tnaqqis medju fil-piż tal-ġisem kien ≤ 0.5 kg f'pazjenti b'BMI ta' ≥ 25 sa < 30 kg/m² fil-linja bażi. Bempedoic acid ma kienx assoċjat ma' bidla medja fil-piż tal-ġisem f'pazjenti b'BMI ta' < 25 kg/m² fil-linja bażi.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħzula

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Ġew irrappurtati żidiet fit-transaminases fis-seru (AST u/jew ALT) b'bempedoic acid. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, l-inċidenza ta' żidiet ($\geq 3 \times$ ULN) fil-livelli tat-transaminases tal-fwied kienet 0.7% għal pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.3% għall-plaċebo. Fl-istudju CLEAR Outcomes, l-inċidenza ta' żidiet ta' $\geq 3 \times$ ULN fil-livelli tat-transaminase fil-fwied seħhet ukoll b'mod aktar frekwenti fil-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid (1.6%) milli fil-pazjenti ttrattati bi plaċebo (1.0%). Dawn iż-żidiet fit-transaminases ma kinux assoċjati ma' evidenza oħra ta' disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Żieda fl-aċidu uriku fis-seru

Ġew osservati żidiet fl-aċidu uriku fis-seru fi provi kliniċi b'bempedoic acid possibbilment relatati mal-inibizzjoni ta' OAT2 tubulari renali (ara sezzjoni 4.5). Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, żieda medja ta' 47.6 mikromolu/L (0.8 mg/dL) fl-aċidu uriku mqabbla mal-linja bażi giet osservata b'bempedoic acid f'gimgha 12. Iż-żidiet fl-aċidu uriku fis-seru normalment seħhew fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament u rritornaw għal-linja bażi wara li twaqqaf it-trattament. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, il-gotta giet irrappurtata f'1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.4% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudju CLEAR Outcomes, giet osservata żieda medja ta' 47.6 mikromolu/L (0.8 mg/dL) fl-aċidu uriku meta mqabbel mal-linja bażi f'pazjenti

ttrattati b' bempedoic acid f' xahar 3, u l-gotta giet irrappurtata wkoll b' mod aktar frekwentif' pazjenti ttrattati b' bempedoic acid (3.1%) milli f' pazjenti ttrattati bi placebo (2.1%). Fiz-żewġ gruppi ta' trattament, il-pazjenti li rrappurtaw il-gotta kienu aktar probabbli li kellhom storja medika ta' gotta u/jew livelli fil-linja bażi ta' aċidu uriku oġġla mill-ULN.

Effetti fuq il-kreatinina tas-seru u n-nitroġenu tal-urea fid-demm

Bempedoic acid intwera li jżid il-kreatinina tas-seru u l-BUN (*blood urea nitrogen* - nitroġenu tal-urea fid-demm). Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, żieda medja ta' 4.4 mikromolu/L (0.05 mg/dL) fil-kreatinina tas-seru u żieda medja ta' 0.61 mmol/L (1.7 mg/dL) fil-BUN meta mqabbel mal-linja bażi giet osservata b' bempedoic acid f' ġimġha 12. Iż-żidiet fil-kreatinina tas-seru u l-BUN normalment seħħew fl-ewwel 4 ġimġhat ta' trattament, baqgħu stabbli, u reġgħu lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament. Żidiet medji simili fil-kreatinina tas-seru (5.8 mikromolu/L (0.066 mg/dL)) u f' BUN (0.82 mmol/L (2.3 mg/dL)) ġew osservati b' bempedoic acid fl-istudju CLEAR Outcomes.

Iż-żidiet osservati fil-kreatinina tas-seru jistgħu jiġu assoċjati ma' inibizzjoni ta' bempedoic acid tas-sekrezzjoni tubulari renali dipendenti fuq l-OAT2 tal-kreatinina (ara sezzjoni 4.5), li tirrappreżenta interazzjoni ta' substrat endoġenu ta' medicina, u ma tidhirx li tindika aggravar tal-funzjoni tal-kliwi. Dan l-effett għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu interpretati l-bidliet fit-tneħħija tal-kreatinina stmata fil-pazjenti fuq terapija b' Nilemdo, b' mod partikolari f' pazjenti b' kundizzjonijiet mediċi jew li jirċievu prodotti mediċinali li jeħtieġu monitoraġġ tat-tneħħija tal-kreatinina stmata.

Emoglobina mnaqqsa

Ġie osservat tnaqqis fl-emoglobina fi provi kliniċi b' bempedoic acid. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, ġie osservat tnaqqis fl-emoglobina mil-linja bażi ta' ≥ 20 g/L u < limitu aktar baxx tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) f' 4.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' bempedoic acid mqabbel ma' 1.9% tal-pazjenti fuq il-placebo. Ġie rrappurtat tnaqqis akbar minn 50 g/L u < LLN fl-emoglobina b' rati simili fil-gruppi ta' bempedoic acid u ta' placebo (0.2% kontra 0.2%, rispettivament). It-tnaqqis fl-emoglobina normalment seħħ fl-ewwel 4 ġimġhat ta' trattament u rritorna għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament. Fost il-pazjenti li kellhom valuri normali ta' emoglobina fil-linja bażi, 1.4% fil-grupp ta' bempedoic acid u 0.4% fil-grupp tal-placebo esperjenzaw valuri tal-emoglobina ta' inqas minn LLN waqt li kienu fuq it-trattament. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, l-anemija giet irrappurtata f' 2.5% tal-pazjenti ttrattati b' bempedoic acid u 1.6% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fl-istudju CLEAR Outcomes, ġie osservat tnaqqis simili fl-emoglobina, u l-anemija giet irrappurtata wkoll b' mod aktar frekwenti fil-pazjenti trattati b' bempedoic acid (4.7%) meta mqabbla mal-pazjenti trattati bi placebo (3.9%).

Popolazzjoni anzjana

Mit-3 621 pazjent ittrattati b' bempedoic acid fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, 2 098 (58%) kellhom > 65 sena. Fl-istudju CLEAR Outcomes, 4 141 pazjent (59%) ittrattati b' bempedoic acid kellhom età ta' ≥ 65 sena u 1 066 pazjent (15%) trattati b' bempedoic acid kellhom età ta' ≥ 75 sena. Ma giet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà bejn l-anzjani u l-popolazzjoni iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Inġhataw doži sa 240 mg/jum (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata) fi provi kliniċi mingħajr ebda evidenza ta' tossiċità li tillimita d-doża.

L-ebda avveniment avvers ma ġie osservat fi studji dwar l-annimali f' esponimenti sa 14-il darba oġġla minn dawg f' pazjenti ttrattati b' bempedoic acid b' 180 mg darba kuljum.

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Nilemdo. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b' mod sintomatiku, u għandhom jinbdeu miżuri ta' sostenn kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi, aġenti oħra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10AX15

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bempedoic acid huwa inibitur ta' adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL), li jbaxxi l-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) permezz ta' inibizzjoni tas-sinteżi tal-kolesterol fil-fwied. ACL hija enzima upstream ta' 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase fil-moġħdija ta' bijosinteżi tal-kolesterol. Bempedoic acid jeħtieġ l-attivazzjoni ta' koenzima A (CoA) permezz ta' sinteżi ta' acyl-CoA ta' katina twila (ACSVL1) għal ETC-1002-CoA. ACSVL1 hija espressa primarjament fil-fwied u mhux fil-muskolu skelettriku. L-inibizzjoni tal-ACL permezz ta' ETC-1002-CoA tirriżulta f' sinteżi mnaqqs ta' kolesterol fil-fwied u tbaxxi l-LDL-C fid-demm permezz ta' żieda fir-rispons tar-riċetturi ta' lipoproteina ta' densità baxxa. Barra minn hekk, l-inibizzjoni ta' ACL permezz ta' ETC-1002-CoA tirriżulta f' soppressjoni konkomitanti ta' bijosinteżi tal-aċidi xahmin tal-fwied.

Effetti farmakodinamiċi

L-għoti ta' bempedoic acid waħdu u flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jimmodifikaw il-lipidi jnaqqas il-LDL-C, kolesterol ta' lipoproteina ta' densità mhux għolja (mhux HDL-C), apolipoproteina B (apo B), kolesterol totali (TC), u l-proteina reattiva C (CRP) f' pazjenti b' iperkolesterolemija jew dislipidemija mħallta.

Minhabba li pazjenti b' dijabete huma f' riskju oġġla għal mard kardjovaskolari aterosklerotiku, il-provi kliniċi ta' bempedoic acid kienu jinkludu pazjenti bid-dijabete mellitus. Fost is-subsett ta' pazjenti bid-dijabete, ġew osservati livelli aktar baxxi ta' HbA1c meta mqabbla mal-plaċebo (medja ta' 0.2%). F' pazjenti mingħajr dijabete, ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-HbA1c bejn bempedoic acid u l-plaċebo u ma kien hemm l-ebda differenza fir-rati ta' ipoglicemija.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

B'doża ta' 240 mg (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata), bempedoic acid ma jtawwalx l-intervall tal-QT sa kwalunkwe punt klinikament rilevanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika u sigurtà f' iperkolesterolemija primarja u dislipidemija mħallta

L-effikaċja ta' Nilemdo ġiet investigata f'erba' studji multicentriċi, randomizzati, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja li involvew 3 623 pazjent adulti b' iperkolesterolemija jew dislipidemija mħallta, b' 2 425 pazjent randomizzati għal bempedoic acid. Il-pazjenti kollha rievew bempedoic acid 180 mg jew plaċebo mill-halq darba kuljum. F' żewġ provi, il-pazjenti kienu qed jieħdu terapiji ta' sfond li jimmodifikaw il-lipidi li kienu jikkonsistu minn doża ttollerata massima ta' statina, ma' jew mingħajr terapiji oħra li jimmodifikaw il-lipidi. Saru żewġ provi f' pazjenti b' intolleranza għall-istatini dokumentata. Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja fil-provi kollha ta' Fażi 3 kien it-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi fil-LDL-C f' ġimgħa 12 meta mqabbel mal-plaċebo.

Terapija kombinata mal-istatini

CLEAR Wisdom (Studju 1002-047) kien studju multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' fazi 3, ta' 52 ġimgha dwar iperlipidemija primarja f'pazjenti b'iperkolesterolemija jew dislipidemija mhallta. L-effikaċja ta' Nilemdo ġiet evalwata f'ġimgha 12. Il-prova inkludiet 779 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=522) jew plaċebo (n=257) bħala zieda ma' terapija massima ttollerata li tbaxxi l-lipidi. It-terapija massima ttollerata li tbaxxi l-lipidi ġiet definita bħala doża ta' statina massima ttollerata (inkluż korsijiet ta' statini ġhajr għal dożaġġ ta' kuljum u l-ebda doża ta' statina jew doži baxxi hafna) waħidha jew flimkien ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi. Il-pazjenti fuq simvastatin 40 mg/jum jew oġhla ġew esklużi mill-prova.

B'mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 64 sena (medda: 28 sa 91 sena), 51% kellhom ≥ 65 sena, 36% kienu nisa, 94% kienu Bojod, 5% kienu Suwed, u 1% kienu Asjatiċi. Il-LDL-C medja fil-linja bażi kienet 3.1 mmol/L (120.4 mg/dL). Meta saret ir-randomizzazzjoni, 91% tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija bi statini u 53% kienu qed jirċievu terapija bi statini ta' intensità għolja. Bempedoic acid naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgha 12 meta mqabbel mal-plaċebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid naqqas ukoll b'mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B, u TC.

CLEAR Harmony (Studju 1002-040) kien studju multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo ta' fazi 3, ta' 52 ġimgha dwar iperlipidemija primarja li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' bempedoic acid f'pazjenti b'iperkolesterolemija jew b'dislipidemija mhallta. L-effikaċja ta' Nilemdo ġiet evalwata f'ġimgha 12. Il-prova kienet tinkludi 2 230 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=1 488) jew plaċebo (n=742) bħala zieda ma' terapija massima ttollerata li tbaxxi l-lipidi. It-terapija massima ttollerata li tbaxxi l-lipidi ġiet definita bħala doża ta' statini massima ttollerata (inkluż korsijiet ta' statini ġhajr għal dożaġġ ta' kuljum u doži baxxi hafna) waħidha jew flimkien ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi. Il-pazjenti fuq simvastatin 40 mg/jum jew oġhla u l-pazjenti fuq inibituri PCSK9 ġew esklużi mill-prova.

B'mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 66 sena (medda: 24 sa 88 sena), 61% kellhom ≥ 65 sena, 27% kienu nisa, 96% kienu Bojod, 3% kienu Suwed, u 1% kienu Asjatiċi. Il-LDL-C medja fil-linja bażi kienet 2.7 mmol/L (103.2 mg/dL). Meta saret ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti kollha kienu qed jirċievu terapija bi statini u 50% kienu qed jirċievu terapija bi statini ta' intensità għolja. Bempedoic acid naqqas il-LDL-C b'mod sinifikanti mil-linja bażi għal ġimgha 12 meta mqabbel ma' plaċebo ($p < 0.001$). Proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kiseb LDL-C ta' < 1.81 mmol/L (< 70 mg/dL) fil-grupp ta' bempedoic acid meta mqabbel mal-plaċebo f'ġimgha 12 (32% kontra 9%, $p < 0.001$), bempedoic acid ukoll naqqas b'mod sinifikanti mhux HDL-C, apo B, u TC (ara tabella 2).

Tabella 2. L-effetti ta' trattament ta' Nilemdo meta mqabbel mal-plaċebo f'pazjenti b'iperkolesterolemija primarja jew dislipidemija mhallta - bidla perċentwali medja mil-linja bażi sa ġimgha 12

	CLEAR Wisdom (Studju 1002-047) (N=779)		CLEAR Harmony (Studju 1002-040) (N=2 230)	
	Nilemdo n=522	Plaċebo n=257	Nilemdo n=1 488	Plaċebo n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
LS Medju	-15.1	2.4	-16.5	1.6
mhux-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
LS Medju	-10.8	2.3	-11.9	1.5
apo B ^a , n	479	245	1 485	736
LS Medju	-9.3	3.7	-8.6	3.3
TC ^a , n	499	253	1 488	742
LS Medju	-9.9	1.3	-10.3	0.8

apo B=apolipoproteina B; HDL-C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja, LDL-C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa; LS=l-inqas kwadri; TC=kolesterol totali.

Statini ta' sfond (1002-047) atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, u lovastatin.

Statina ta' sfond (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

- a. Il-bidla perċentwali mil-linja bażi ġiet analizzata permezz ta' analiżi ta' kovarjanza (ANCOVA), bi strati tat-trattament u tar-randomizzazzjoni bħala fatturi u l-parametru tal-lipidi tal-linja bażi bħala kovarjat.

Pazjenti intolleranti għall-istatina

CLEAR Tranquility (Studju 1002-048) kien studju multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo, ta' fażi 3, ta' 12-il ġimgħa dwar iperlipidemija primarja li evalwa l-effikaċja ta' Nilemdo kontra l-placebo fit-tnaqqis tal-LDL-C meta jżieded ma' ezetimibe f'pazjenti b'LDL-C għolja li kellhom storja ta' intolleranza għall-istatini u ma setgħux jittolleraw aktar mid-doża tal-bidu l-aktar baxxa approvata ta' statina. Il-prova kienet tinkludi 269 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=181) jew placebo (n=88) bħala zieda ma' ezetimibe 10 mg kuljum għal 12-il ġimgħa.

B'mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 64 sena (medda: 30 u 86 sena), 55% kellhom ≥ 65 sena, 61% kienu nisa, 89% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, 2% kienu Asjatiċi, u 1% kienu oħrajn. Il-LDL-C tal-linja bażi medja kienet 3.3 mmol/L (127.6 mg/dL). Meta saret ir-randomizzazzjoni, 33% tal-pazjenti fuq bempedoic acid kontra 28% fuq placebo kienu qed jirċievu terapija bi statini f'dożi anqas minn jew daqs id-dożi l-aktar baxxi approvati. Bempedoic acid naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-placebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid naqqas ukoll b'mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B, u TC (ara tabella 3).

CLEAR Serenity (Studju 1002-046) kien studju multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, ta' fażi 3, ta' 24 ġimgħa dwar iperlipidemija primarja li evalwa l-effikaċja ta' Nilemdo kontra l-placebo f'pazjenti b'LDL-C mgħollija li kienu intolleranti għall-istatina jew ma setgħux jittolleraw żewġ statini jew aktar, waħda bl-aktar doża baxxa. Il-pazjenti li setgħu jittolleraw doża li kienet inqas mid-doża tal-bidu approvata ta' statina thallew jibqgħu fuq dik id-doża matul l-istudju. L-effikaċja ta' bempedoic acid ġiet evalwata f'ġimgħa 12. Il-prova inkludiet 345 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=234) jew placebo (n=111) għal 24 ġimgħa. Meta saret ir-randomizzazzjoni, 8% tal-pazjenti fuq bempedoic acid kontra 10% fuq il-placebo kienu qed jirċievu terapija bi statini b'inqas mill-aktar dożi baxxi approvati u 36% tal-pazjenti fuq bempedoic acid kontra 30% tal-pazjenti fuq il-placebo kienu fuq terapiji oħra li jimmodifikaw il-lipidi mhux ta' statini.

B'mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet 65 sena (medda: 26 sa 88 sena), 58% kellhom ≥ 65 sena, 56% kienu nisa, 89% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, 2% kienu Asjatiċi, u 1% kienu oħrajn. Il-LDL-C fil-linja bażi medja kienet 4.1 mmol/L (157.6 mg/dL).

Bempedoic acid naqqas b'mod sinifikanti il-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-placebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid naqqas ukoll b'mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B u TC (ara tabella 3).

Trattament fin-nuqqas ta' terapiji li jimmodifikaw il-lipidi

Fi CLEAR Serenity (Studju 1002-046), 133 pazjent fil-grupp ta' bempedoic acid u 67 pazjent fil-grupp tal-placebo kienu fuq terapiji li jimmodifikaw il-lipidi tal-ebda sfond. Bempedoic acid naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-placebo f'dan is-sottogrupp. Id-differenza bejn bempedoic acid u l-placebo fil-bidla perċentwali medja fil-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 12 kienet -22.1% (CI: -26.8%, -17.4%; $p < 0.001$).

Tabella 3: L-effetti ta' trattament ta' Nilemdo meta mqabbel ma' placebo f'pazjenti intolleranti għall-istatini - bidla perċentwali medja mil-linja bażi sa ġimgha 12

	CLEAR Tranquility (Studju 1002-048) (N=269)		CLEAR Serenity (Studju 1002-046) (N=345)	
	Nilemdo n=181	Placebo n=88	Nilemdo n=234	Placebo n=111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS Medju	-23.5	5.0	-22.6	-1.2
mhux-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS Medju	-18.4	5.2	-18.1	-0.1
apo B ^a , n	174	81	218	104
LS Medju	-14.6	4.7	-14.7	0.3
TC ^a , n	176	82	224	107
LS Medju	-15.1	2.9	-15.4	-0.6

apo B=apolipoproteina B; HDL-C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja; LDL-C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa; LS=l-inqas kwadri; TC=kolesterol totali.

Statini ta' sfond (1002-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

Statini ta' sfond (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Il-bidla perċentwali mil-linja bażi giet analizzata billi ntużat analiżi ta' kovarjanza (ANCOVA), bit-trattament u l-istrati ta' randomizzazzjoni bhala fatturi u l-parametru tal-lipidi tal-linja bażi bhala kovarjat.

Fl-erba' provi kollha, l-effetti massimi li jbaxxu l-LDL-C ġew osservati sa minn ġimgha 4 u l-effikaċja nżammet tul il-provi kollha. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha li ġew studjati fi kwalunkwe waħda mill-provi, inkluż l-età, is-sess, ir-razza, l-etnicità, ir-reġjun, l-istorja ta' dijabete, il-LDL-C fil-linja bażi, l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI), l-istatus HeFH, u terapiji ta' sfond.

Effikaċja klinika u sigurtà fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari

CLEAR Outcomes (Studju 1002-043) studju multiċentriku, randomizzat double-blind, ikkontrollat bi placebo, xprunat minn avvenimenti fi 13 970 pazjent adulti b'mard kardjovaskulari (CVD) aterosklerotiku stabbilit (70%), jew b'riskju għoli għal CVD aterosklerotiku (30%). Pazjenti b'CVD stabbilit kellhom storja medika dokumentata ta' mard tal-arterji koronarji, mard tal-arterji periferali bis-sintomi, u/jew mard ċerebrovaskulari aterosklerotiku. Pazjenti mingħajr CVD stabbilit kienu meqjusa li għandhom riskju għoli għal CVD abbażi li ssodisfaw tal-anqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: (1) dijabete mellitus (tip 1 jew tip 2) f'nisa b'età aktar minn 65 sena, jew irġiel b'età aktar minn 60 sena, jew (2) punteġġ ta' Riskju Reynolds > 30% jew punteġġ ta' Riskju SCORE > 7.5% fuq 10 snin, jew (3) punteġġ tal-kalcju fl-arterji koronarji > 400 unità Agatston fi kwalunkwe punt ta' żmien fil-passat. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod randomizzat 1:1 biex jew jirċievu Nilemdo 180 mg kuljum (n = 6 992) jew placebo (n = 6 978) waħdu jew bhala zieda ma' terapiji oħra fl-isfond li jbaxxu l-lipidi li setgħu jinkludu doži baxxi ħafna ta' statini. B'kollox, aktar minn 95% tal-pazjenti ġew segwiti sat-tmien tal-prova jew sal-mewt, u anqas minn 1% ma baqgħux jiġu segwiti. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien 3.4 snin.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet 65.5 sena, 48% kienu nisa, 91% kienu Bojod. Karatteristiċi addizzjonali magħżula fil-linja bażi kienu jinkludu pressjoni għolja (85%), dijabete mellitus (46%), predijabete mellitus (42%), persuna li attwalment tuża t-tabakk (22%), eGFR < 60 mL/min kull 1.73 m² (21%), u medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem ta' 29.9 kg/m². Il-medja ta' LDL-C fil-linja bażi kienet 3.6 mmol/L (139 mg/dL). Fil-linja bażi, 41% tal-pazjenti kienu qed jieħdu tal-anqas terapija waħda li timmodifika l-lipidi inkluż ezetimibe (12%), u doża baxxa ħafna ta' statini (23%).

Nilemdo naqqas b'mod sinifikanti r-riskju għall-punt finali kumplessiv primarju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE-4) li jikkonsisti f'mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid bi 13% meta mqabbel mal-placebo (Proporzjon ta' Periklu: 0.87; 95% CI: 0.79, 0.96; p = 0.0037); u r-riskju tal-punt finali l-aktar importanti kumplessiv sekondarju ta' MACE-3 (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali) tnaqqas b'mod sinifikanti bi 15% meta mqabbel mal-placebo (Proporzjon ta' Periklu: 0.85; 95% CI: 0.76, 0.96; p = 0.0058). Ir-riżultat tal-punt finali kumplessiv

primarju kien b'mod ġenerali konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel (inkluż età, razza, etniċità, sess, kategorija LDL-C, użu ta' statin, użu ta' ezetimibe, u dijabete fil-linja bażi). L-impatt ta' Nilemdo fuq il-komponenti individwali tal-punt finali primarju kien jinkludi tnaqqis ta' 27% fir-riskju ta' infart mijokardijaku mhux fatali u tnaqqis ta' 19% fir-riskju ta' vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid meta mqabbel mal-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fit-tnaqqis ta' puplesija mhux fatali u riskju ta' mewt kardjovaskulari meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-risultati tal-punti finali l-aktar importanti tal-effikaċja primarja u sekondarja qed jintwerew f'Tabella 4. L-istimi tal-kurvi Kaplan-Meier tal-inċidenza kumulattiva tal-punt finali primarju ta' MACE-4 u sekondarju ta' MACE-3 qed jintwerew fil-Figuri 1 u 2 taht. L-inċidenza kumulattiva tal-punt finali primarju ta' MACE-4 tiġi separata mas-6 xahar.

Barra dan, id-differenza bejn Nilemdo u plaċebo fil-medja tal-perċentwal ta' bidla f'LDL-C mil-linja bażi għal xahar 6 kienet -20% (95% CI: -21%, -19%).

Tabella 4: Effett ta' Nilemdo fuq Avvenimenti Kardjovaskulari Maġġuri

	Nilemdo N=6 992	Plaċebo N=6 978	Nilemdo vs. Plaċebo
Punt finali	n (%)	n (%)	Proporzjon ta' Periklu^a (95% CI) valur p^b
Punt Finali Kumplessiv Primarju			
Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid (MACE-4)	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96) 0.0037
Komponenti tal-Punt Finali Primarju			
Infart mijokardijaku mhux fatali	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
Vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
Puplesija mhux fatali	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
Mewt kardjovaskulari	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)
Punti Finali Sekondarji l-Aktar Importanti			
Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali (MACE-3)	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96) 0.0058
Infart mijokardijaku fatali u mhux fatali	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91) 0.0016
Vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92) 0.0013
Puplesija fatali u mhux fatali	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07) NS

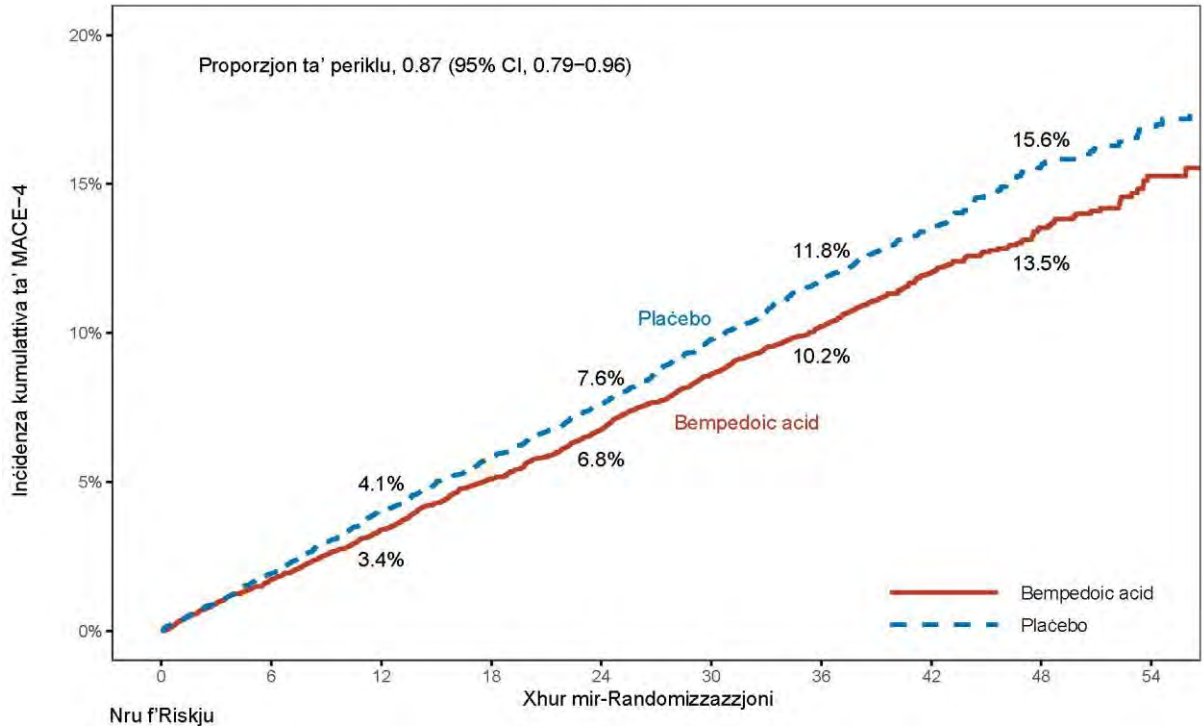
CI, *confidence interval* = interval ta' kunfidenza; MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri; NS, *not significant* = mhux sinifikanti

a. Proporzjon ta' periklu u l-95% CI korripodenti kienu bbażati fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali Cox bit-trattament bhala varjabbli ta' spjegazzjoni.

b. Il-valur p kien ibbażat fuq it-test log rank.

Nota: din it-tabella tirrapreżenta wkoll iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kull wiehed mill-komponenti ta' MACE; il-pazjenti jistghu jkunu inklużi f'aktar minn kategorija wahda.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ghaż-Żmien sal-Ewwel Okkorrenza ta' MACE-4

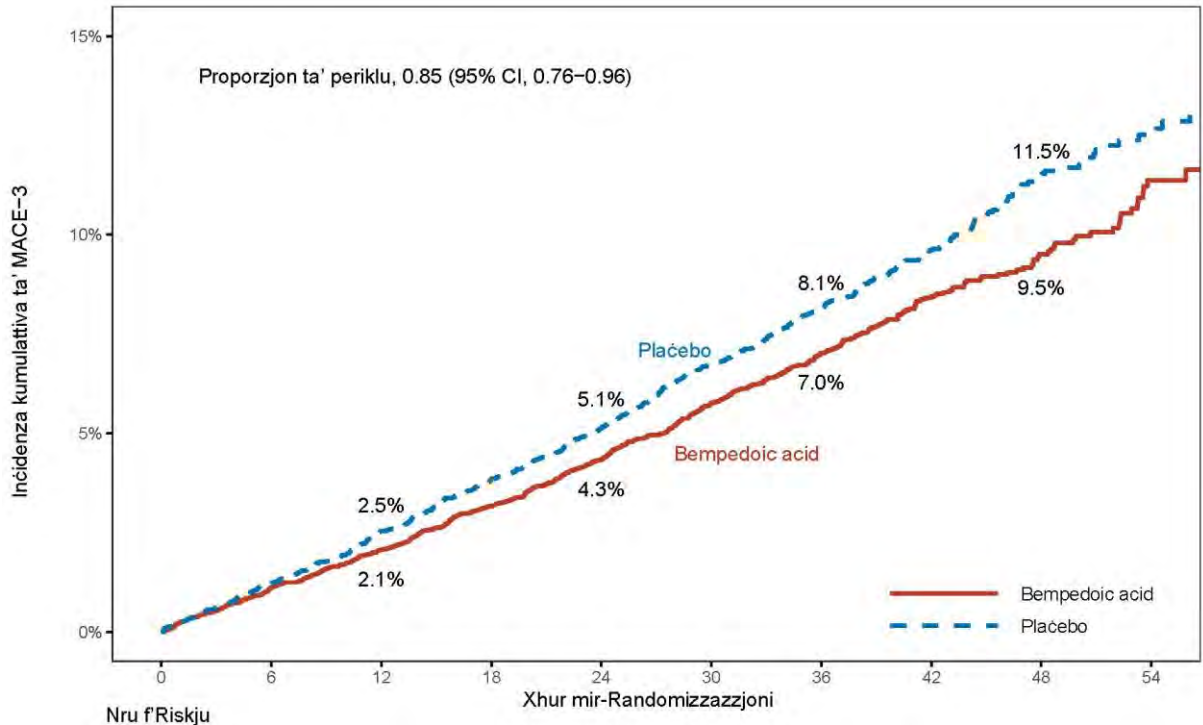


Nru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Bempedoic acid	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri

Nota: MACE-4 iddefinit bhala l-punt finali kumplessiv ta' mewt CV, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid.

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ghaż-Żmien sal-Ewwel Okkorrenza ta' MACE-3



Nru f'Riskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Bempedoic acid	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri

Nota: MACE-3 iddefinit bhala l-punt finali kumplessiv ta' mewt CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'bempedoic acid fil-popolazzjoni pedjatrika minn età ta' 4 sa inqas minn 18-il sena fit-trattament ta' kolesterol għoli. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Data farmakokinetika tindika li bempedoic acid jiġi assorbit b'hin medjan sa konċentrazzjoni massima ta' 3.5 sigħat meta jingħata bħala pilloli ta' Nilemdo 180 mg. Il-parametri farmakokinetiċi ta' bempedoic acid huma pprezentati bħala l-medja tad-[devjazzjoni standard (SD)] sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor. Bempedoic acid jista' jitqies bħala promediċina li tiġi attivata b'mod intracellulari minn ACSVL1 sa ETC-1002-CoA. Is- C_{max} u l-AUC fi stat fiss wara għoti ta' ħafna dozi f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 24.8 (6.9) mikrogramma/mL u 348 (120) mikrogrammi h/mL, rispettivament. Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid fi stat fiss ġeneralment kienet lineari fuq medda ta' 120 mg sa 220 mg. Ma kien hemm l-ebda tibdil dipendenti fuq iż-żmien fil-farmakokinetika ta' bempedoic acid wara għoti ripetuti bid-doża rakkomandata, u nkiseb bempedoic acid fi stat fiss wara 7 ijiem. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medju ta' bempedoic acid kien bejn wieħed u ieħor 2.3 darbiet.

L-għoti flimkien mal-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-bijodisponibbiltà orali ta' bempedoic acid meta ngħata bħala Nilemdo 180 mg pilloli. L-ikel idewwem ir-rata ta' assorbiment ta' bempedoic acid; ir-rata ta' assorbiment kostanti mal-ikel hija 0.32/h.

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V/F) ta' bempedoic acid kien ta' 18 L. L-irbit tal-proteina tal-plażma ta' bempedoic acid, il-glucuronide tiegħu u l-metabolit attiv tiegħu, ESP15228, kienu 99.3%, 98.8% u 99.2%, rispettivament. Bempedoic acid ma jinqasamx f'ċelloli ħomor tad-demem.

Bijotrasformazzjoni

Studji ta' interazzjoni metabolika *in vitro* jissuggerixxu li bempedoic acid, kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu u l-forom tal-glucuronide ma jiġux metabolizzati minn u ma jinibixxux jew ma jinduċux l-enzimi taċ-ċitokromu P450.

Ir-rotta primarja tal-eliminazzjoni għal bempedoic acid hija permezz tal-metaboliżmu għall-acyl glucuronide. Bempedoic acid jiġi wkoll ikkonvertit b'mod reversibbli f'metabolit attiv (ESP15228) abbażi ta' attività ta' aldo-keto reductase li ġiet osservata *in vitro* mill-fwied tal-bniedem. Il-proporzjon tal-AUC fil-plażma medja tal-metabolit/mediċina oriġinarja għal ESP15228 wara l-għoti ta' doża ripetuta kien ta' 18% u baqa' kostanti matul iż-żmien. Iż-żewġ komposti jiġu kkonvertiti f'konjugati tal-glucuronide mhux attivi *in vitro* permezz ta' UGT2B7. Bempedoic acid, ESP15228 u l-forom konjugati rispettivi tagħhom instabu fil-plażma b'bempedoic acid li ammonta għall-maġġoranza (46%) tal-AUC_{0-48h} u l-glucuronide tiegħu huwa t-tieni l-aktar prevalenti (30%). ESP15228 u l-glucuronide tiegħu rrapprezentaw 10% u 11% tal-AUC_{0-48h} fil-plażma, rispettivament.

Is- C_{max} u l-AUC fi stat fiss tal-metabolit attiv ekwivalenti (ESP15228) ta' bempedoic acid f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 3.0 (1.4) mikrogramma/mL u 54.1 (26.4) mikrogramma h/mL, rispettivament. ESP15228 x'aktarx li għamel kontribut żgħir għall-attività klinika ġenerali ta' bempedoic acid abbażi ta' esponiment sistemiku u proprjetajiet farmakokinetiċi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija fl-istat fiss (CL/F) ta' bempedoic acid determinata minn analiżi tal-popolazzjoni PK f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienet ta' 12.1 mL/min wara dożaġġ ta' darba kuljum; it-tneħħija mill-

kliewi ta' bempedoic acid mhux mibdul kienet tirrappreżenta inqas minni 2% tat-tneħħija totali. Il-half-life (SD) medja għal bempedoic acid fil-bnedmin kienet 19 (10) sigħat fi stat fiss.

Wara għoti orali wiehed ta' 240 mg ta' bempedoic acid (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata), 62.1% tad-doża totali (bempedoic acid u l-metaboliti tiegħu) giet irkuprata fl-awrina, primarjament bħala l-konjugat acyl glucuronide ta' bempedoic acid, u 25.4% giet irkuprata fl-ippurgar. Inqas minn 5% tad-doża mogħtija giet eliminata bħala bempedoic acid mhux mibdul fl-ippurgar u fl-awrina flimkien.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid giet evalwata f'analizi tal-popolazzjoni PK imwettqa fuq *data* miġbura mill-provi kliniċi kollha (n=2 261) biex tiġi vvalutata l-funzjoni tal-kliewi fuq l-AUC fi stat fiss ta' bempedoic acid u fi studju farmakokinetiku ta' doża waħda f'individwi bi gradi li varjaw tal-funzjoni tal-kliewi. Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, l-esponimenti medji għal bempedoic acid kienu oġhla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat b' 1.4 darbiet (90% PI: 1.3, 1.4) u 1.9 darbiet (90% PI: 1.7, 2.0), rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Hemm informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever; fi studju ta' doża waħda, l-AUC ta' bempedoic acid żdiedet b'2.4 darbiet f'pazjenti (n=5) b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' daww b'funzjoni tal-kliewi normali. Studji kliniċi ta' bempedoic acid ma inkludewx pazjenti b'ESRD fuq dijaliżi (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid u l-metaboliti tiegħu (ESP15228) giet studjata f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali jew b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child-Pugh A jew B) wara doża waħda (n=8/grupp). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali, is-C_{max} u l-AUC medji ta' bempedoic acid naqsu bi 11% u 22%, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u b' 14% u 16%, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Dan mhuwiex mistenni li jirriżulta f'effikaċja aktar baxxa. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat.

Bempedoic acid ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid ma kinitx affettwata mill-età, mis-sess jew mir-razza. Il-piż tal-ġisem kien kovarjabbli statistikament sinifikanti. L-aktar kwartil baxx tal-piż tal-ġisem (< 73 kg) kien assoċjat ma' esponiment akbar ta' madwar 30%. Iż-żieda fl-esponiment ma kinitx klinikament sinifikanti u mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-piż.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-batterija standard ta' studji dwar il-ġenotossicità ma identifikat l-ebda potenzjal mutageniku jew klastoġeniku ta' bempedoic acid. Fi studji ta' karċinoġeniċità għal tul il-ħajja fir-roditori, bempedoic acid żied l-inċidenza ta' tumuri follikulari epatoċellulari u tal-glandola tat-tirojda f'firien irġiel u tumuri epatoċellulari fi ġrieden irġiel. Minħabba li dawn huma tumuri komuni osservati fil-bijoassaggi ta' tul il-ħajja tar-roditori u l-mekkaniżmu għat-tumuriġenesi huwa sekondarju għal attivazzjoni alfa PPAR speċifika għar-roditori, dawn it-tumuri mhumiex meqjusa bħala li jissarrfu f'riskju għall-bniedem.

Żieda fil-piż tal-fwied u ipertrofija epatoċellulari ġew osservati fil-firien biss u treggħu parzjalment wara l-irkupru ta' xahar b'≥ 30 mg/kg/jum jew 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin b'180 mg. Ġew osservati bidliet reversibbli, mhux avversi fil-parametri tal-laboratorju li jindikaw dawn l-effetti epatiċi, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demem u l-parametri tal-koagulazzjoni, u żidiet fin-nitroġenu fl-urea u fil-kreatinina fiż-żewġ speċi bid-dożi ttollerati. In-NOAEL għal rispons avvers fl-istudji kroniċi

kien ta' 10 mg/kg/jum u 60 mg/kg/jum assoċjat mal-esponimenti inqas minn u 15-il darba l-esponiment fil-bniedem b'180 mg fil-firien u fix-xadini, rispettivament.

Bempeoic acid ma kienx teratoġeniku jew tossiku għall-embrijuni jew feti fi fniek tqal b'dozi sa 80 mg/kg/jum jew 12-il darba l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Il-firien tqal li ngħataw bempeoic acid b'10, 30, u 60 mg/kg/jum waqt l-organoġenezi kellhom tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu b' ≥ 30 mg/kg/jum jew 4 darbiet l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Giet osservata zieda fl-inkidenza ta' sejbiet skeletrici tal-fetu (skapula u kustilji mgħawġin) bid-dozi kollha, b'esponimenti aktar baxxi mill-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Fi studju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid, firien tqal li ngħataw bempeoic acid b'5, 10, 20 u 30 mg/kg/jum tul it-tqala u t-treddiġh kellhom effetti materni avversi b' ≥ 20 mg/kg/jum u tnaqqis fin-numru ta' żgħar ħajjin u fis-sopravivenza taż-żgħar, fit-tkabbir taż-żgħar u fit-tagħlim u l-memorja b' ≥ 10 mg/kg/jum, b'esponimenti tal-omm ta' 10 mg/kg/jum, inqas mill-esponiment fil-bnedmin b'180 mg.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' Nilemdo fuq il-fertilità tal-bniedem. L-għoti ta' bempeoic acid lil firien maskili u femminili qabel it-tgħammir u permezz tal-jum tal-ġestazzjoni 7 fin-nisa rriżulta f'bidliet fiċ-ċikličità estruża, għadd imnaqqas ta' corpora lutea u impjanti b' ≥ 30 mg/kg/jum bl-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili jew il-parametri tal-isperma b'60 mg/kg/kuljum (4 u 9 darbiet l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg, rispettivament).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium starch glycolate (grad tat-Tip A)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)
Silica, colloidal anhydrous (E551)

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih

Folji tal-polyvinyl chloride (PVC)/aluminju.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita.

Folji tal- polyvinyl chloride (PVC)/aluminju perforati b'doża ta' unità.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 10 × 1, 50 × 1 jew 100 × 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01/04/2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilemdo 180 mg pilloli miksijin b'rita
bempedoic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 180 mg ta' bempedoic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

10 pillola miksijin b'rita

14-il pillola miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita

30 pillola miksijin b'rita

84 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

98 pillola miksijin b'rita

100 pillola miksijin b'rita

10 × 1 pillola miksija b'rita

50 × 1 pillola miksija b'rita

100 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1425/001 10 pilloli miksijin b'rita
EU/1/20/1425/007 14-il pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/002 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/003 30 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/008 84 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/004 90 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/005 98 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/006 100 pillola miksijin b'rita
EU/1/20/1425/009 10 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1425/010 50 × 1 pillola miksija b'rita
EU/1/20/1425/011 100 × 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilemdo 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilemdo 180 mg pilloli miksijin b'rita
bempedoic acid

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nilemdo 180 mg pilloli miksijin b'rita bempedoic acid

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Nilemdo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nilemdo
3. Kif għandek tiehu Nilemdo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Nilemdo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Nilemdo u għalxiex jintuża

X'inhum Nilemdo u kif jahdem

Nilemdo huwa mediċina li tbaxxi l-livelli ta' kolesterol "ħazin" (imsejjaħ ukoll "kolesterol-LDL"), tip ta' xaħam, fid-demm. Nilemdo jista' jgħin ukoll biex inaqqas ir-riskju kardjovaskulari billi jbaxxi l-livelli tal-kolesterol ħazin.

Nilemdo fih is-sustanza attiva bempedoic acid, li hija inattiva sakemm tidhol fil-fwied fejn tinbidel għall-forma attiva tagħha. Bempedoic acid inaqqas il-produzzjoni tal-kolesterol fil-fwied u jżid it-tneħħija tal-kolesterol LDL mid-demm billi jimblokka enzima (ATP citrate lyase) meħtieġa għall-produzzjoni tal-kolesterol.

Għalxiex jintuża Nilemdo

- Adulti b'iperkolesterolemija primarja jew dislipidemija mħallta, li huma kundizzjonijiet li jikkawżaw livell għoli ta' kolesterol fid-demm. Dan jingħata b'żieda ma' dieta li tnaqqas il-kolesterol.
- Adulti b'livelli għolja ta' kolesterol fid-demm tagħhom li digà għandhom mard kardjovaskulari jew għandhom kundizzjonijiet oħra li jqegħduhom f'riskju akbar għal avvenimenti kardjovaskulari.

Nilemdo jingħata:

- jekk tkun użajt statina (bħal simvastatin, mediċina użata b'mod komuni li tittratta l-kolesterol għoli) u dan ma jnaqqasx il-kolesterol-LDL tiegħek b'mod suffiċjenti;
- waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra li jbaxxu l-kolesterol meta l-istatini ma jkunux ittollerati jew ma jkunux jistgħu jintużaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nilemdo

Tihux Nilemdo:

- jekk inti allergiku għal bempedoic acid jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6);
- jekk inti tqila;
- jekk qiegħda tredda';
- jekk tiehu aktar minn 40 mg ta' simvastatin kuljum (medicina oħra użata biex tbaxxi l-kolesterol).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nilemdo:

- jekk qatt kellek il-gotta;
- jekk għandek mard tal-kliewi sever;
- jekk għandek problemi tal-fwied severi.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem qabel ma tibda tiehu Nilemdo. Dan biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Nilemdo lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Nilemdo ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Nilemdo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi medicina(i) li fiha(hom) xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (użati biex ibaxxu l-kolesterol u magħrufa bħala statini).
Ir-riskju ta' mard tal-muskoli jista' jizjed meta tiehu kemm statina kif ukoll Nilemdo. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar kwalunkwe uġiġħ fil-muskoli, irtubija jew dgħufija bla spjegazzjoni.
- bosentan (użat għall-ġestjoni ta' kundizzjoni msejja ipertensjoni tal-arterja pulmonari).
- fimasartan (użat biex jittratta pressjoni għolja tad-demem u insuffiċjenza tal-qalb).
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (użati biex jittrattaw l-epatite C).

Tqala u treddiġh

Tihux din il-medicina jekk inti tqila, qed tipprova toħroġ tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila, peress li hemm possibbiltà li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf hu Nilemdo.

- **Tqala**

Qabel ma tibda t-ttrattament, għandek tikkonferma li m'intix tqila u qed tuża kontraċezzjoni effettiva, kif avżat mit-tabib tiegħek. Jekk tuża l-pilloli kontraċettivi u tbatu minn episodju ta' dijarea jew rimettar li jdum aktar minn jumejn, għandek tuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni (eż. kondoms, dijaframma) għal 7 ijiem wara li jgħaddu s-sintomi.

Jekk, wara li tkun bdejt it-ttrattament b'Nilemdo, inti tiddeċiedi li tixtieq toħroġ tqila, għid lit-tabib tiegħek, peress li t-ttrattament tiegħek ikun irid jinbidel.

- **Treddigh**

Tiħux Nilemdo jekk qed tredda' għaliex mhux magħruf jekk Nilemdo jgħaddix fil-ħalib.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nilemdo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Nilemdo fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Nilemdo

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba kuljum.

Ibla' l-pillola sħiħa mal-ikel jew bejn l-ikliet.

Jekk tieħu Nilemdo aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tieħu Nilemdo

Jekk tinnota li nsejt:

- doża tard fil-għurnata, hu d-doża maqbuza u hu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tiegħek il-jum li jmiss.
- id-doża tal-jum ta' qabel, hu l-pillola tiegħek fil-ħin regolari u tiħux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Nilemdo

Tiqafx tieħu Nilemdo mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek għaliex il-kolesterol tiegħek jista' jerga' jogħla.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jistgħu jseħħu effetti sekondarji bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- numru aktar baxx ta' ċelloli ħomor tad-dem (anemija)
- żieda fil-livelli tal-aċidu uriku fid-dem, gotta
- uġiġħ fl-ispallejn, fis-saqajn jew fid-dirgħajn
- riżultati tat-test tad-dem li jindikaw anormalitajiet fil-fwied

- rata mnaqqsa ta' filtrazzjoni glomerulari (kejl ta' kemm huma jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- emoglobina mnaqqsa (proteina fiċ-ċelloli ħomor tad-demmi li jgħorru l-ossigenu)
- żieda fil-kreatinina u fin-nitroġenu tal-urea fid-demmi (testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-kliewi)
- tonqos fil-piż

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nilemdo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Nilemdo

- Is-sustanza attiva hi bempedoic acid. Kull pillola miksiya b'rita fiha 180 mg ta' bempedoic acid.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - lactose monohydrate (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nilemdo fih lactose u sodium")
 - microcrystalline cellulose (E460)
 - sodium starch glycolate (grad tat-Tip A) (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nilemdo fih lactose u sodium")
 - hydroxypropyl cellulose (E463)
 - magnesium stearate (E470b)
 - silica, colloidal anhydrous (E551)
 - poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171), macrogol/PEG (E1521)

Kif jidher Nilemdo u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksiyin b'rita huma bojod għal abjad maħmuġ, ovali, imnaqqa b'"180" fuq naħa waħda u "ESP" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet tal-pillola: 13.97 mm × 6.60 mm × 4.80 mm.

Nilemdo jiġi fornut f'folji tal-plastik/tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksiya b'rita jew folji tad-doża tal-unità f'kaxxi tal-kartun ta' 10 × 1, 50 × 1, jew 100 × 1 pillola miksiya b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

Manifattur

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.