

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİLEMDO 180 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 180 mg bempedoik asit içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Monohidrat (Sıgır kaynaklı) 30 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yaklaşık 13,97 mm × 6,6 mm × 4,8 mm boyutunda, bir yüzünde "180" baskısı, diğer yüzünde "ESP" baskısı bulunan beyaz ila kırık beyaz, oval, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NİLEMDO, primer hiperkolesterolemi (heterozigoz ailesel ve ailesel olmayan) veya karışık dislipidemi hastası yetişkinlerde, diyetle ek olarak;

- Tolere edilen maksimum statin dozuyla statin veya başka lipid azaltma tedavileriyle LDL-C hedeflerine ulaşamayan hastalarda statinle kombinasyon halinde (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4), veya
- Statini tolere edemeyen veya bir statinin kontrendike olduğu hastalarda tek başına veya başka lipid azaltma tedavileriyle endikedir.

NİLEMDO'nun kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

NİLEMDO'nun önerilen dozu, günde bir kez bir adet 180 mg film kaplı tablettir.



Simvastatin tedavisiyle birlikte

NİLEMDO simvastatinle birlikte uygulandığında, simvastatin dozu günde 20 mg'la (veya şiddetli hiperkolesterolemi ve yüksek kardiyovasküler risk olan, tedavi hedeflerine daha düşük dozlarda ulaşamamış olan hastalarda ve yararların potansiyel risklerden ağır bastığı durumlarda günde 40 mg) sınırlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Uygulama şekli:

Her bir film kaplı tablet oral yoldan, yiyecek ile birlikte veya yemek olmaksızın alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dk./1,73 m² olarak tanımlanmıştır) olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır ve diyalizdeki son aşama böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalarda incelenmemiştir. NİLEMDO uygulanacağı zaman bu hastalarda advers reaksiyonlar açısından ek izlem gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri bulunmamaktadır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda periyodik karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

NİLEMDO'nun 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6).
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).
- Günde 40 mg'dan daha fazla simvastatinle birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Statinlerle eş zamanlı kullanımda potansiyel miyopati riski

Bempeidoik asit statinlerin plazma konsantrasyonlarını arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.5). Bir statinle ek tedavi olarak NİLEMDO alan hastalar, yüksek statin dozlarının kullanımıyla ilişkilendirilen advers reaksiyonlar açısından gözlemlenmelidir. Statinler bazen miyopatiye yol açabilmektedir. Nadir durumlarda, miyopati, miyoglobüriye sekonder akut böbrek yetmezliği olan veya olmayan rabdomiyoliz şeklini alabilir ve ölüme yol açabilir. Bir statine ek olarak NİLEMDO alan tüm hastalar miyopati riskindeki artış potansiyeli açısından uyarılmalı ve hastalara açıklanamayan tüm kas ağrısı, hassasiyet ve zayıflık durumlarını



derhal bildirmesi söylenmelidir. Bir hasta NİLEMDO ve bir statinle birlikte tedavi görürken bu tür semptomlar gerçekleşirse, lipid seviyeleri ve advers reaksiyonlar yakından izlenerek, aynı statinin maksimum dozunun düşürülmesi veya alternatif bir statin kullanılması ya da NİLEMDO'nun durdurularak alternatif bir lipid düşürücü tedavi başlatılması düşünülmelidir. Eğer miyopati, kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyinin normalin üst limitinin (ULN) 10 katından fazla olmasıyla teyit edilirse, NİLEMDO ve hastanın eşzamanlı aldığı tüm statinler derhal durdurulmalıdır.

Bempeidoik asit ve arka planda simvastatin 40 mg tedavisiyle, ULN'nin 10 katından daha fazla CPK düzeyine sahip miyopati seyrek olarak bildirilmiştir. 40 mg'dan fazla olan simvastatin dozları NİLEMDO'yla birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3).

Serum ürik asit artışı

Bempeidoik asit, renal tübüler OAT2'nin inhibisyonu nedeniyle serum ürik asit düzeyini arttırabilir ve hiperürisemiye neden olabilir veya şiddetlendirebilir ve tıbbi gut öyküsü olan ve gut yatkınlığı olan hastalarda gutu hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8). Gut semptomlarının eşlik ettiği hiperürisemi ortaya çıkarsa NİLEMDO tedavisi durdurulmalıdır.

Karaciğer enzimlerinde artış

Klinik çalışmalarda, bempeidoik asit kullanımında karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) ULN'nin 3 katından fazla artışlar bildirilmiştir. Bu artışlar asemptomatik olmuştur ve bilirubinde ULN'nin 2 katı ve üzeri artışla veya kolestazisle ilişkilendirilmemiştir ve tedavi devam ettikçe veya tedavi durdurulduğunda başlangıca geri dönmüştür. Tedavi başlatılırken karaciğer fonksiyonu testleri yapılmalıdır. Transaminaz artışı ULN'nin 3 katından fazla düzeyde devam ederse NİLEMDO tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Bempeidoik asidin şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk./1,73 m² olarak tanımlanmıştır) olan hastalarda kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır ve son aşama böbrek hastalığı olan hastalarda çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2). NİLEMDO uygulandığı zaman bu hastalarda advers reaksiyonlar için ek izlem gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalar incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için periyodik karaciğer fonksiyon testleri düşünülmelidir.

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır. Hastalara gebe kalmayı planlıyorlarsa kontraseptif önlemleri durdurmadan önce NİLEMDO almayı bırakmaları tavsiye edilmelidir.

NİLEMDO, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.



4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin bempedoik asit üzerindeki etkileri

Taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimleri

In vitro ilaç etkileşimi çalışmaları, bir OAT3 substratı olan bempedoik asit glukuronid hariç bempedoik asit ve aktif metabolitleri ve glukuronid formunun, yaygın olarak karakterize edilen ilaç taşıyıcılarının substratı olmadığına işaret etmektedir.

Probenesid

Glukuronid konjugasyonunun bir inhibitörü olan probenesid, bu inhibitörlerin bempedoik asidin farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için incelenmiştir. Kararlı durum probenesidle birlikte bempedoik asit 180 mg uygulaması, bempedoik asidin eğri altındaki alan (EAA) değerinde 1,7 kat artışa, bempedoik asidin aktif metabolitinin (ESP15228) EAA değerinde 1,9 kat artışa neden olmuştur. Bu artışlar klinik açıdan anlamlı değildir ve doz önerilerini etkilememektedir.

Bempedoik asidin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Statinler

Bempedoik asit 180 mg ve simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg ve rosuvastatin 40 mg arasındaki farmakokinetik etkileşimler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tek doz simvastatin 40 mg ile kararlı durum bempedoik asit 180 mg uygulaması, simvastatin asidi maruziyetinde 2 kat artışla sonuçlanmıştır. Bempedoik asit 180 mg eş zamanlı uygulandığında atorvastatin, pravastatin ve rosuvastatinin (tek doz olarak uygulanan) ve/veya bunların majör metabolitlerinin EAA değerlerinde 1,4 ila 1,5 artış gözlemlenmiştir. Bu statinler supratherapötik 240 mg bempedoik asit dozuyla eş zamanlı uygulandığında daha yüksek artışlar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimleri

Bempedoik asit ve glukuronidi, OATP1B1 ve OATP1B3'ü klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda zayıf düzeyde inhibe etmektedir. Bempedoik asidin OATP1B1 veya OATP1B3'ün substratları olan tıbbi ürünlerle (yani bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir ve ayrıca atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin ve simvastatin gibi statinler [bkz. Bölüm 4.4]) eş zamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Bempedoik asit *in vitro* olarak OAT2'yi inhibe etmektedir; bu, serum kreatinin ve ürik asitte görülen minör artışlardan sorumlu mekanizma olabilir (bkz. Bölüm 4.8). OAT2'nin bempedoik asit tarafından inhibasyonu ayrıca potansiyel olarak OAT2'nin substratları olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Bempedoik asit ayrıca OAT3'ü klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda zayıf düzeyde inhibe edebilir.

Ezetimib

Tek doz ezetimib kararlı haldeki bempedoik asitle birlikte alındığında, toplam ezetimib (ezetimib ve glukuronid formu) ve ezetimib glukuronid EAA ve C_{maks} sırasıyla yaklaşık 1,6 ve 1,8 kat artmıştır. Bu artışın neden büyük olasılıkla OATP1B1'in bempedoik asit tarafından inhibe edilmesi ve bunun sonucunda hepatik alımda düşüş ve bunun ardından ezetimib glukuronid eliminasyonunda düşüş olmasıdır. Ezetimibin EAA ve C_{maks} değerlerindeki artışlar %20'den düşüktür. Bu artışlar klinik açıdan anlamlı değildir ve doz önerilerini etkilememektedir.



İncelenen diğer etkileşimler

Bempeidoik asidin metforminin farmakokinetiği veya farmakodinamiği veya oral kontraseptif noretindron/etinilöstradiolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

NİLEMDO gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebe kadınlarda bempeidoik asit kullanımıyla ilgili veri yoktur veya sınırlı veri vardır. Bempeidoik asitle hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Bempeidoik asit normal fetal gelişim için gereken kolesterol sentezini ve olasılıkla diğer kolesterol türevlerinin sentezini azalttığı için, NİLEMDO gebe kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. NİLEMDO gebe kalmadan önce veya gebelik fark edildiği andan itibaren durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Bempeidoik asit/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, NİLEMDO alan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir. NİLEMDO emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

NİLEMDO'nun insan fertilitesi üzerindeki etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarına göre, NİLEMDO ile üreme veya fertilitte üzerinde etki beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NİLEMDO'nun araç ve makine kullanma becerisiyle üzerindeki etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.



4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bempedoik asidin güvenlilik profili, maksimum tolere edilen statin dozunu alan hiperkolesterolemi hastaları (2 çalışma; n=3008) ve statin almayan veya düşük doz statin alan (2 çalışma; n=613) hastalar dahil olmak üzere, 4 kontrollü Faz 3 klinik çalışmasında (N=3.621) incelenmiştir. Pivot çalışmalar sırasında bempedoik asitle en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar hiperürisemi (%3,8), uzuvlarda ağrı (%3,1) ve anemidir (%2,5). Plaseboyla karşılaştırıldığında bempedoik asit alan daha fazla sayıda hasta kas spazmı (%0,7'ye %0,3), diyare (%0,5'e <%0,1), uzuvlarda ağrı (%0,4'e 0) ve bulantı (%0,3'e %0,2) nedeniyle tedaviyi bırakmıştır ama bempedoik asit ve plasebo arasında farklar anlamlı değildir.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Bempedoik asitle ile bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 1'de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre gösterilmektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı (SOC)	Advers reaksiyonlar	Sıklık kategorileri
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Yaygın
	Hemoglobin düşüşü	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Gut	Yaygın
	Hiperürisemi ^a	Yaygın
Hepato-bilier hastalıkları	Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın
	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
	Karaciğer fonksiyon testlerinde artış	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Uzuvlarda ağrı	Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları	Kan kreatinin artışı	Yaygın olmayan
	Kan üre artışı	Yaygın olmayan
	Glomerüler filtrasyon oranında düşüş	Yaygın olmayan

a. Hiperürisemiye hiperürisemi ve kandaki ürik asit artışı dahildir

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Karaciğer enzimlerinde artış

Bempedoik asitle karaciğer transaminaz (AST ve/veya ALT) değerlerinde artışlar bildirilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış insidansı ULN'nin üç katı ve üzeri) bempedoik asitle tedavi edilen hastalarda %0,7;



plaseboyla tedavi edilen hastalarda %0,3'tür. Transaminazlarda görülen bu artışlar diğer karaciğer disfonksiyonu kanıtlarıyla ilişkilendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Serum ürik asit artışı

Bempedoik asitle yapılan klinik çalışmalarda, olasılıkla renal tübüler OATP2'yi inhibe etmesi nedeniyle serum ürik asidinde artışlar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asit ile 12. Haftada başlangıca göre ortalama 0,8 mg/dL (47,6 mikromol/L) artış gözlemlenmiştir. Serum ürik asit artışları genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde gerçekleşmiştir ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür. Bempedoik asitle tedavi edilen hastaların %1,4'ünde ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %0,4'ünde gut bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Her iki tedavi grubunda, gut bildirilen hastaların tıbbi öyküsünde gut olması ve/veya başlangıç ürik asit düzeylerinin ULN'nin üzerinde olması olasılığı daha yüksektir.

Serum kreatinin ve kan üre azotu üzerindeki etkiler

Bempedoik asidin serum kreatinin ve kan üre azotunu (BUN) arttırdığı gösterilmiştir. Havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asit ile 12. Haftada başlangıca göre serum kreatininde ortalama 0,05 mg/dL (4,4 mikromol/L) artış, BUN'da ortalama 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) artış gözlemlenmiştir. Serum kreatinin ve BUN'da görülen artışlar tedavinin ilk 4 haftasında gerçekleşmiş, stabil devam etmiş ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür.

Serum kreatininde gözlemlenen artışlar, OAT2 bağımlı renal tübüler kreatinin salımıyla ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.5) ve ilaca endojen bir substrat etkileşimini temsil ediyor olabilir ama böbrek fonksiyonunda kötüleşmeye işaret etmemiştir. NİLEMDO tedavisi gören hastalarda, özellikle de tahmini kreatinin klirensinin izlenmesi gereken hastalıkları olan veya tıbbi ürünler alan hastalarda, tahmini kreatinin klirensindeki değişiklikler yorumlanırken bu etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Hemoglobinde düşüş

Bempedoik asitle yapılan klinik çalışmalarda, hemoglobinde düşüşler gözlemlenmiştir. Havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asit alan hastaların %4,6'sında, plasebo alan hastaların ise %1,9'unda hemoglobinde başlangıca göre ≥ 20 g/L ve $<$ normalin alt limiti (LLN) bir düşüş gözlemlenmiştir. Bempedoik asit ve plasebo gruplarında hemoglobinde 50 g/L'den büyük ve $<$ LLN düşüşler bildirilmiştir (sırasıyla %0,2'ye %0,2). Hemoglobin düşüşleri genellikle tedavinin ilk 4 haftasında gerçekleşmiştir ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür. Başlangıçtaki hemoglobin değerleri normal alan hastalarda, bempedoik asit grubundaki hastaların %1,4'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %0,4'ünde tedavi sırasında LLN'nin altında hemoglobin değerleri görülmüştür. Bempedoik asitle tedavi edilen hastaların %2,5'inde, plaseboyla tedavi edilen hastaların %1,6'sında anemi bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asitle tedavi edilen 3.621 hastanın 2.098'i (%58) 65 yaş ve üzeridir. Yaşlılar ve daha genç popülasyon arasında güvenlik açısından genel bir fark görülmemiştir.



Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 240 mg/güne kadar (onaylanmış önerilen dozun 1,3 katı) dozlar uygulanmıştır ve dozu kısıtlayıcı toksisite kanıtı görülmemiştir.

Günde bir kez 180 mg bempedoik asitle tedavi edilen hastalardakilere göre 14 kat daha yüksek maruziyetlerde yapılan hayvan çalışmalarında hiçbir advers olay gözlemlenmemiştir.

NİLEMDO doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gereken destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipid değiştirici ajanlar, diğer lipid değiştirici ajanlar, ATC kodu: C10AX15

Etki mekanizması

Bempedoik asit, karaciğerdeki kolesterol sentezini inhibe ederek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-C) düşüren bir adenosin trifosfat sitrat liyaz (ACL) inhibitörüdür. ACL, kolesterol biyosentez yolağında 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaza göre akışın yukarısında olan bir enzimdir. Bempedoik asit, çok uzun zincir asil-CoA sentetaz 1 (ACSVL1) tarafından koenzim A'nın (CoA) ETC 1002-CoA'ya aktivasyonunu gerektirmektedir. ACSVL1 primer olarak iskelet kaslarında değil karaciğerde eksprese edilmektedir. ACL'nin ETC-1002-CoA tarafından inhibe edilmesi, karaciğerde kolesterol sentezinin düşüşüne yol açmakta ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin yukarı yönlü regülasyonu yoluyla kandaki LDL-C'nin azaltılmasıyla sonuçlanmaktadır. Ek olarak, ETC 1002-CoA tarafından ACL'nin inhibe edilmesi hepatik yağ asidi biyosentezinin eşzamanlı olarak baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Bempedoik asidin tek başına veya diğer lipid değiştirici tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde uygulanması, hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi olan hastalarda LDL-C, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) ve toplam kolesterolü (TC) düşürmektedir.

Diyabet hastalarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olduğu için, bempedoik asitle yapılan klinik çalışmalara diabetes mellitus hastaları da dahil edilmiştir. Diyabet hastalarının alt grubunda, plaseboyla karşılaştırıldığında düşük HbA1c düzeyleri



gözlemlenmiştir (ortalama %0,2). Diyabet olmayan hastalarda, bempedoik asit ve plasebo arasında HbA1c açısından fark gözlemlenmemiştir ve hipoglisemi oranlarında fark yoktur.

Kardiyak elektrofizyoloji

240 mg dozunda (onaylanan önerilen dozun 1,3 katı), bempedoik asit QT aralığını klinik açıdan anlamlı bir ölçekte uzatmamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

NİLEMDO'nun kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir.

NİLEMDO'nun etkililiği, hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi hastası 3.623 yetişkinde yapılan dört çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir ve 2.425 hasta bempedoik aside randomize edilmiştir. Tüm hastalar günde bir kez oral olarak 180 mg bempedoik asit veya plasebo almıştır. İki çalışmada, hastalar diğer lipid değiştirici tedavilerin varlığında veya yokluğunda maksimum tolere edilen statin dozundan oluşan arka plan lipid değiştirici tedavileri görmektedir. Belgelemiş statin intoleransı olan hastalarda iki çalışma gerçekleştirilmiştir. Tüm Faz 3 çalışmalarındaki primer etkililik bitiş noktası, plaseboyla karşılaştırıldığında 12 haftada LDL-C'de başlangıca göre ortalama düşüş yüzdesidir.

Statinlerle kombinasyon tedavisi

1002-047 çalışması, hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi hastalarında gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir çalışmadır. 12. Haftada NİLEMDO'nun etkililiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya maksimum tolere edilen lipid düşürücü bir tedaviye ek olarak 2:1 oranında bempedoik asit (n=522) veya plasebo (n=257) tedavisine randomize edilen 779 hasta dahil edilmiştir. Maksimum tolere edilen lipid düşürücü tedavi, tek başına veya başka lipid düşürücü tedavilerle kombinasyon halinde maksimum tolere edilen statin dozu (günlük doz dışındaki statin rejimleri ve doz olmaması ile düşük doz dahil) olarak tanımlanmıştır. 40 mg/gün veya daha fazla simvastatin alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 64'tür (aralık: 28 ila 91), hastaların %51'i 65 yaş ve üzerindedir, %36'sı kadındır, %94'ü Beyaz, %5'i Siyahi ve %1'i Asyalıdır. Ortalama başlangıç LDL-C 120,4 mg/dL'dir (3,1 mmol/L). Randomizasyon tarihinde, hastaların %91'i statin tedavisi görmektedir ve %53'ü yüksek yoğunluklu statin tedavisi görmektedir. Bempedoik asit plaseboyla karşılaştırıldığında LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde düşürmüştür (p<0,001). Bempedoik asit ayrıca non-HDL-C, apo B ve TC'yi belirgin biçimde düşürmüştür.

Çalışma 1002-040, hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi hastalarında bempedoik asidin güvenliliği ve etkililiğini değerlendirmek için gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir çalışmadır. 12. Haftada NİLEMDO'nun etkililiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya maksimum tolere edilen lipid düşürücü bir tedaviye ek olarak 2:1 oranında bempedoik asit (n=1.488) veya plasebo (n=42) tedavisine randomize edilen 2.230 hasta dahil edilmiştir. Maksimum tolere edilen lipid düşürücü tedavi, tek başına veya başka lipid düşürücü tedavilerle kombinasyon halinde maksimum tolere edilen statin dozu (günlük doz dışındaki statin rejimleri ve doz olmaması ile düşük doz dahil) olarak



tanımlanmıştır. 40 mg/gün veya daha fazla simvastatin alan ya da PCSK9 inhibitörleri kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 66'dır (aralık: 24 ila 88), hastaların %61'i 65 yaş ve üzerindedir, %27'si kadındır, %96'sı Beyaz, %3'ü Siyahi ve %1'i Asyalıdır. Ortalama başlangıç LDL-C 103,2 mg/dL'dir (2,7 mmol/L). Randomizasyon tarihinde, tüm hastalar statin tedavisi görmektedir ve %50'si yüksek yoğunluklu statin tedavisi görmektedir. Bempedoik asit plaseboyla karşılaştırıldığında LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde düşürmüştür (p<0,001). Plaseboyla karşılaştırıldığında bempedoik asit grubundaki hastaların belirgin biçimde daha yüksek bir oranı LDL-C değerinde <70 mg/dL'ye (<1,81 mmol/L) ulaşmıştır (%32'ye %9; p<0,001); bempedoik asit ayrıca non-HDL-C, apo B ve TC'yi belirgin biçimde düşürmüştür (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Primer hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi hastalarında plaseboyla karşılaştırıldığında NİLEMDO'nun tedavi etkileri - başlangıçtan 12. Haftaya kadar ortalama değişim yüzdesi

	Çalışma 1002-047 (N=779)		Çalışma 1002-040 (N=2.230)	
	NİLEMDO n=522	Plasebo n=257	NİLEMDO n=1.488	Plasebo n=742
LDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
LS Ortalama	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
LS Ortalama	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1.485	736
LS Ortalama	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1.488	742
LS Ortalama	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL C=düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LS=en küçük kareler; TC=toplam kolesterol.

Arka plan statin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin ve lovastatin.

Arka plan statin (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

- a. Başlangıca göre değişim yüzdesi, kovaryans analizi (ANCOVA), faktörler olarak tedavi ve randomizasyon tabakaları ve eşdeğişken olarak başlangıç lipid parametreleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Statin intoleransı olan hastalar

Çalışma 1002-048, yüksek LDL-C olan, statin intoleransı öyküsü olan ve bir statinin en düşük onaylanmış başlangıç dozundan yüksek bir dozu tolere edemeyen hastalarda ezetimibe eklendiğinde NİLEMDO ile plasebonun LDL-C'yi düşürmedeki etkililiğinin karşılaştırmalı olarak incelendiği, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. Çalışmaya, 12 hafta boyunca ek tedavi olarak ezetimib 10 mg/güne 2:1 oranında randomize edilen bempedoik asit (n=181) veya plaseboya (n=88) randomize edilen 269 hasta dahil edilmiştir.

Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 64'tür (aralık: 30 ila 86), %55'i 65 yaş ve üzeridir, %61'i kadındır, %89'u Beyazdır, %8'i Siyahidir, %2'si Asyalıdır ve %1'i diğer ırklardandır. Ortalama başlangıç LDL-C 127,6 mg/dL'dir (3,3 mmol/L). Randomizasyon tarihinde, bempedoik asit alan hastaların %33'ü ve plasebo alan hastaların %28'i onaylanmış en düşük dozlardan düşük veya eşit düzeyde statin tedavisi almaktadır. Bempedoik asit plaseboyla



karşılaştırıldığında LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde azaltmıştır (p<0,001). Bempedoik asit de non-HDL-C, apo B ve TC'yi belirgin biçimde azaltmıştır (bkz. Tablo 3).

Çalışma 1002-046, yüksek LDL-C değeri olan ve statini tolere edemeyen veya biri en düşük dozda iki veya daha fazla statini tolere edemeyen hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında NİLEMDO'nun etkililiğinin incelendiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 24 haftalık bir çalışmadır. Statinin onaylanmış başlangıç dozundan daha düşük bir dozu tolere edebilen hastaların çalışma sırasında bu dozda kalmasına izin verilmiştir. Bempedoik asidin etkililiği 12. Haftada değerlendirilmiştir. Çalışmaya, 24 hafta boyunca bempedoik asit (n=234) veya plasebo (n=111) tedavisine 2:1 oranında randomize edilen 345 hasta dahil edilmiştir. Randomizasyon tarihinde, bempedoik asit alan hastaların %8'i ve plasebo alan hastaların %10'u onaylanan en düşük dozdan düşük dozlarda statin tedavisi görmektedir ve bempedoik asit alan hastaların %36'sı, plasebo alan hastaların %30'u başka statin olmayan lipid değiştirici tedaviler almaktadır.

Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 65'tir (aralık: 26 ila 88), %58'i 65 yaş ve üzeridir, %56'sı kadındır, %89'u Beyazdır, %8'i Siyahidir, %2'si Asyalıdır ve %1'i diğer ırklardandır. Ortalama başlangıç LDL-C 157,6 mg/dL'dir (4,1 mmol/L).

Bempedoik asit plaseboyla karşılaştırıldığında LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde azaltmıştır (p<0,001). Bempedoik asit de non-HDL-C, apo B ve TC'yi belirgin biçimde azaltmıştır (bkz. Tablo 3).

Lipid değiştirici tedavilerin yokluğunda tedavi

Çalışma 1002-046'da, bempedoik asit grubunda 133 hasta, plasebo grubundaki 67 hasta arka plan lipid değiştirici tedavi görmektedir. Bempedoik asit bu alt grupta plaseboyla karşılaştırıldığında LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde azaltmıştır. Bempedoik asit ve plasebo arasında başlangıçtan 12. Haftaya kadar LDL-C'de görülen ortalama değişim yüzdesi -%22,1'dir (GA: %26,8; %17,4; p < 0,001).

Tablo 3: Statin intoleransı olan hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında NİLEMDO'nun tedavi etkileri – başlangıçtan 12. Haftaya kadar ortalama değişim yüzdesi

	Çalışma 1002-048 (N=269)		Çalışma 1002-046 (N=345)	
	NİLEMDO n=181	Plasebo n=88	NİLEMDO n=234	Plasebo n=111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS Ortalama	-23,5	5	-22,6	-1,2
non-HDL-C ^a , n	175	82	224	107
LS Ortalama	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B ^a , n	174	81	218	104
LS Ortalama	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC ^a , n	176	82	224	107
LS Ortalama	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL C=düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LS=en küçük kare; TC=toplam kolesterol.

Arka plan statin (1002-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin



Arka plan statin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin
a. Başlangıca göre değişim yüzdesi, kovaryans analizi (ANCOVA), faktörler olarak tedavi ve randomizasyon tabakaları ve eşdeğişken olarak başlangıç lipid parametreleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Dört çalışmanın tümünde, maksimum LDL-C düşürücü etkiler 4. Hafta kadar erken dönemlerde maksimum LDL-C azaltıcı etkiler gözlemlenmiştir ve çalışma boyunca korunmuştur. Bu sonuçlar ayrıca, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, bölge, diyabet öyküsü, başlangıç LDL-C, vücut kitle indeksi (BMI) HeFH durumu ve arka plan tedavileri dahil olmak üzere, çalışmaların tümünde incelenen alt grupların hepsinde tutarlıdır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı yüksek kolesterol tedavisinde 4 ila 18 yaşındaki pediyatrik popülasyonda bempedoik asitle yapılan çalışmanın sonuçlarını sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir. Pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Farmakokinetik veriler, bempedoik asidin NİLEMDO 180 mg tablet olarak uygulandığında 3,5 saat olan maksimum konsantrasyona ulaşana kadar geçen medyan süreyle absorbe edildiğine işaret etmektedir. Aksi belirtilmedikçe, bempedoik asidin farmakokinetik parametreleri ortalama [standart sapma (SD)] olarak sunulmaktadır. Bempedoik asit, ACSVL1 tarafından hücre içinde ETC-1002-CoA'ya aktive edilen bir ön ilaç olarak değerlendirilmektedir. Hiperkolesterolemi hastalarında çoklu doz uygulamasından sonra kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla 24,8 (6,9) mikrogram/mL ve 348 (120) mikrogram.saat/mL'dir. Bempedoik asidin kararlı durumdaki farmakokinetiği genellikle 120 mg ila 220 mg aralığında doğrusaldır. Önerilen dozda yinelenen uygulamadan sonra bempedoik asidin farmakokinetiğinde zamana bağlı değişim olmamıştır ve bempedoik asit kararlı duruma 7 gün sonra ulaşmıştır. Bempedoik asidin ortalama birikim oranı yaklaşık 2,3 kattır.

Eş zamanlı gıda uygulamasının, NİLEMDO 180 mg tablet olarak uygulanan bempedoik asidin biyoyararlanımı üzerinde etkisi olmamıştır. Gıda bempedoik asidin emilim hızını yavaşlatmaktadır; gıda ile emilim hızı sabiti 0,32/saattir.

Dağılım:

Bempedoik asidin görülen dağılım hacmi (V/F) 18 litredir. Bempedoik asit, glukuronidi ve aktif metaboliti ESP15228'nin plazma proteinlerine bağlanma oranı sırasıyla %99,3; %98,8 ve %99,2'dir. Bempedoik asit alyuvarlara ayrılmamaktadır.

Biyotransformasyon:

In vitro metabolik etkileşim çalışmaları hem bempedoik asit hem de aktif metaboliti ve glukuronid formlarının sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize veya inhibe edilmediğine veya indüklenmediğine işaret etmektedir.



Bempeidoik asidin primer eliminasyon yolu, asil glukuronide metabolizmadan geçmesidir. Bempeidoik asit ayrıca *in vitro* ortamda insan karaciğerinde gözlemlenen aldo-keto redüktaz aktivitesine dayanarak geri dönüşümlü olarak aktif bir metabolite (ESP15228) dönüştürülmektedir. ESP15228 için yinelenen doz uygulamasından sonra ortalama plazma EAA metabolit/ana ilaç oranı %18'dir ve zaman içinde sabit devam etmiştir. Her iki bileşik *in vitro* ortamda UGT2B7 tarafından inaktif glukuronid konjugatlarına dönüştürülmektedir. Bempeidoik asit, ESP15228 ve bunların konjugat formları plazmada belirlenmiştir ve bempeidoik asit EAA_{0-48h} değerinin büyük bölümünü (%46) oluştururken kendisinden sonra en yaygın olan glukuronid formudur (%30). ESP15228 ve glukuronidi plazma EAA_{0-48h}'nin sırasıyla %10'u ve %11'ini temsil etmektedir.

Hiperkolesterolemi hastalarında bempeidoik asidin eşdeğer aktif metabolitinin (ESP15228) kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 3 (1,4) mikrogram/mL ve 54,1 (26,4) mikrogram.saat/mL'dir. ESP15228, sistemik maruziyeti ve farmakokinetik özelliklerine göre, büyük olasılıkla bempeidoik asidin genel klinik aktivitesine minör bir katkıda bulunmuştur.

Eliminasyon:

Bempeidoik asidin hiperkolesterolemi hastalarında bir popülasyon FK analiziyle belirlenen kararlı durum klirensi (CL/F), günde bir kez doz uygulamasından sonra 12,1 mL/dk.'dır; değişmemiş bempeidoik asidin renal klirensi toplam klirensin %2'inden azını temsil etmektedir. İnsanlarda bempeidoik asidin ortalama (SD) yarı ömrü kararlı durumda 19 (10) saattir.

Oral yoldan tek doz 240 mg bempeidoik asit uygulamasından sonra (onaylanan önerilen dozun 1,3 katı), toplam dozun %62,1'i (bempeidoik asit ve metabolitleri) idrarda, primer olarak bempeidoik asidin asil glukuronid konjugatı olarak geri kazanılmıştır ve %25,4'ü feçeste geri kazanılmıştır. Uygulanan dozun %5'inden azı dışkı ve idrarda birlikte değişmemiş bempeidoik asit olarak atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Bempeidoik asidin farmakokinetiği, böbrek fonksiyonunun bempeidoik asidin kararlı durum EAA değeri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla tüm klinik çalışmalarda (n=2.261) havuzlanmış veriler üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon FK analizinde ve böbrek fonksiyonu çeşitli düzeylerde olan gönüllülerde yapılan tek dozlu bir farmakokinetik çalışmasında incelenmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda karşılaştırıldığında, ortalama bempeidoik asit maruziyetleri hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 1,4 kat (%90 PI: 1,3; 1,4) ve 1,9 kat (%90 PI: 1,7; 2) daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır; tek dozlu bir çalışmada, bempeidoik asidin EAA değeri normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR < 30 mL/dk./1,73 m²; n=5) 2,4 kat artmıştır. NİLEMDO ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara diyaliz gören ESRD hastaları dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4,4).



Karaciğer yetmezliği:

Bempeidoik asit ve metabolitinin farmakokinetiği (ESP15228) normal karaciğer fonksiyonu olan ve hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda tek doz uygulamasından sonra (n=8/grup) incelenmiştir. Normal karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında, bempeidoik asidin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %11 ve %22 oranında, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %14 ve %16 oranında düşmüştür. Bunun düşük etkililikte sonuçlanması beklenmemektedir. Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Bempeidoik asit şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda incelenmemiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Bempeidoik asidin farmakokinetiği yaş, cinsiyet ve ırktan etkilenmemiştir. Vücut ağırlığı istatistiksel açıdan anlamlı bir eşdeğışkendir. En düşük vücut ağırlığının (73 kg ve altı) çeyreği yaklaşık %30 daha büyük maruziyetle ilişkilendirilmiştir. Maruziyet artışı klinik açıdan anlamlı değildir ve ağırlığa göre hiçbir doz ayarlaması önerilmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Standart genotoksisite çalışmaları dizisinde, bempeidoik asidin herhangi bir mutajenik veya klastojenik potansiyeli belirlenmemiştir. Kemirgenlerde yapılan yaşam boyu karsinogenesis çalışlarında, bempeidoik asit erkek sıçanlardaki hepatoselüler ve tiroid bezi foliküler tümörlerinin ve erkek farelerdeki hepatoselüler tümörlerin insidansını arttırmıştır. Bunlar kemirgenlerde yapılan yaşam boyu biyotayinlerde yaygın olarak gözlemlenen tümörler olduğu ve tümörjenez mekanizması kemirgen spesifik bir PPAR alfa aktivasyonuna sekonder olduğu için, bu tümörlerin insanlarda bir risk teşkil ettiği düşünülmemektedir.

Yalnızca sıçanlarda karaciğer ağırlığında artış ve hepatoselüler hipertrofi gözlemlenmiştir ve 30 mg/kg/gün ve üzeri dozda veya insanlarda 180 mg'daki maruziyetin dört katında 1 aylık iyileşme döneminden sonra kısmen geri dönüşümlüdür. Her iki türde tolere edilen dozlarda laboratuvar parametrelerinde bu hepatik etkilere işaret eden, geri dönüşümlü ve advers olmayan değışiklikler, alyuvar ve koagülasyon parametrelerinde düşüşler ve üre azotu ve kreatininde artışlar gözlemlenmiştir. Kronik çalışmalarda advers yanıt için NOAEL, sıçanlar ve maymunlarda 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetin sırasıyla altındaki veya 15 katı olan maruziyetlerle ilişkilendirilen 10 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gündür.

Bempeidoik asit, gebe tavşanlarda 80 mg/kg/güne kadar dozlarda veya insanlarda 180 mg dozundaki sistemik maruziyetin 12 katında embriyolar ve fetüsler için teratojenik veya toksik değildir. Organojenez sırasında 10, 30 ve 60 mg/kg/gün bempeidoik asit verilen gebe sıçanlarda, 30 mg/kg/gün ve üzerinde veya 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetin 4 katında, canlı fetüs sayısı ve fetüslerin vücut ağırlığı azalmıştır. Tüm dozlarda, 180 mg dozunda insanlarda görülen sistemik maruziyetin altındaki maruziyetlerde, fetal iskelet bulgularının (eğri kürekkemiği ve kaburgalar) insidansında artış gözlemlenmiştir. Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, gebelik ve laktasyon boyunca 5, 10, 20 veya 30 mg/kg/gün bempeidoik asit uygulanan gebe sıçanlarda, 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetten düşük olan 10 mg/kg/gün maternal maruziyet düzeylerinde, 20 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda advers maternal etkiler, 10 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda canlı yavru sayısı ve yavru sağkalımı, yavru büyümesi ve öğrenme ve belleğinde düşüşler gözlemlenmiştir.



NİLEMDO'nun insan fertilitesi üzerindeki etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Erkek ve dişi sıçanlara çiftleşmeden önce ve dişilerde gebeliğin 7. gününe kadar bempedoik asit uygulandığında, 30 mg/kg/gün ve üzeri doz östrus döngüselliğinde değişiklikler, korpora lutea ve implant sayısında düşüşle sonuçlanmıştır ve 60 mg/kg/gün dozunda erkek ve dişi fertilité ve sperm parametrelerinde etki gözlemlenmemiştir (180 mg dozunda insanlardaki sistemik maruziyetin sırasıyla 4 ve 9 katı).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Hidroksipropil selüloz (E463)
Magnezyum stearat (E470b)
Silika, kolloidal susuz (E551)

Film kaplama

Kısmen hidrolize poli(vinil alkol) (E1203)
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/PEG (E1521)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığı için, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorür (PVC)/alüminyum blister.

10, 28 (14 tablet x 2 blister), 30 (10 tablet x 3 blister), 84 (14 tablet x 6 blister), veya 90 (10 tablet x 9 blister) tablet içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.



6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.
Ünalın Mah. Libadiye Cad.
Emaar Square Sit. F Blok Apt.
No:82 F/57 34700
Üsküdar/İstanbul
Tel: 0 216 577 65 05
Faks: 0 216 577 65 07

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2023/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

