113.11.11

衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

寧脂德膜衣錠180毫克
Nilemdo F.C. Tablets 180 mg

衛部藥輸字 第 028817 號
須由醫師處方使用
版本日期 2024-11-11

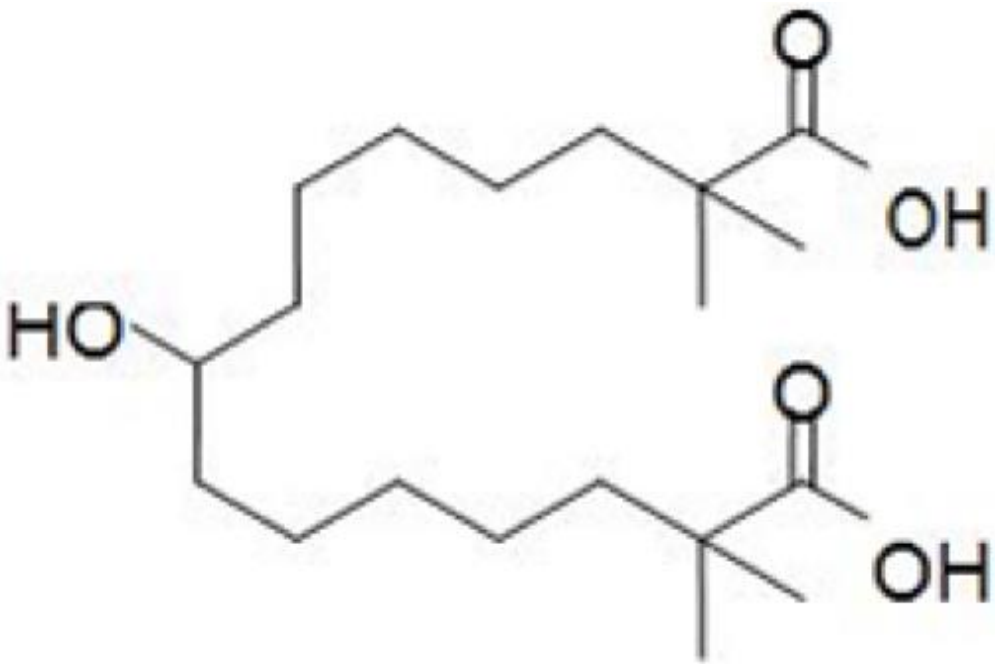
1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠膜衣錠含bempedoic acid 180 mg。

Bempedoic acid的化學名為8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethyl-pentadecanedioic acid。分子式為$C_{19}H_{36}O_5$，分子量為344.5 公克/莫耳(g/mole)。Bempedoic acid是一種白色至灰白色的結晶粉末。

結構式：



1.2 賦形劑

<u>含有已知作用的賦形劑</u>
每錠膜衣錠含有28.5 mg乳糖。
每錠膜衣錠的鈉含量少於1 mmol (23 mg)。

<u>錠劑核心</u>
Lactose monohydrate 乳糖單水化合物
Microcrystalline cellulose 微晶纖維素
Sodium starch glycolate 羧甲基澱粉鈉
Hydroxypropyl cellulose 羥丙基纖維素

113.11.11

Magnesium stearate 硬脂酸鎂
Colloidal silicon dioxide 膠狀二氧化矽

衛生福利部 藥品藥物許可證 騎縫章

膜衣
Polyvinyl alcohol, partially hydrolyzed 部分水解聚乙烯醇
Talc 滑石粉
Titanium dioxide 二氧化鈦
Macrogol/PEG 聚乙二醇

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

白色至米白色、橢圓形膜衣錠，約13.97 mm x 6.60 mm x 4.80 mm，一面刻有「180」，另一面刻有「ESP」。

2 適應症

適用於患有異合子家族性和非家族性之原發性高膽固醇血症、或混合型血脂異常的成人病人，作為飲食的輔助治療以降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)：

- 與statin類藥品併用、或併用於statin合併其他降血脂療法，治療已接受最大耐受劑量statin仍無法達到低密度脂蛋白膽固醇目標值的病人，或，
- 單獨或與其他降血脂療法併用，治療無法耐受statin或禁用statin的病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

劑量
Nilemdo的建議劑量為每日口服一次180 mg膜衣錠，每次一錠。

與simvastatin療法併用
Nilemdo與simvastatin併用時，simvastatin的劑量應限制在每日20 mg (對於患有嚴重高膽固醇血症和心血管併發症高風險的病人，其使用較低劑量而未能達到治療目標，且預期效益大於潛在風險時，simvastatin的劑量應限制為每天40 mg) (請參閱第5.1和7節)。

施用方式
隨餐或空腹口服使用膜衣錠。應吞服整顆錠劑。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人
老年病人不需調整劑量(請參閱第11節)。

113.11.11

腎功能障礙病人

輕度或中度腎功能障礙病人，不需調整劑量。重度腎功能障礙(定義為估計腎絲球過濾率[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2)病人的既有資料有限，並且尚未針對接受透析的末期腎臟病(ESRD)病人進行研究。這些病人服用Nilemdo時，可能須接受額外的不良反應監測(請參閱第6.7節)。

肝功能障礙病人

輕度或中度肝功能障礙(Child-Pugh A或B)的病人不需調整劑量。目前尚無重度肝功能障礙(Child-Pugh C)病人的資料。重度肝功能障礙的病人，應考慮定期進行肝功能檢查(請參閱第6.6節)。

兒童族群

Nilemdo用於未滿18歲之兒童的安全性與療效尚未確立。目前無相關資料。

4 禁忌

- 對活性成分或第1.2節所列的任何一項賦形劑過敏。
- 懷孕(請參閱第6.1節)。
- 哺餵母乳(請參閱第6.2節)。
- 與simvastatin每日劑量> 40 mg併用(請參閱第3.1、5.1和7節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

與statin類藥物併用時發生肌肉病變的潛在風險

Bempedoic acid會增加statin類藥物的血漿濃度(請參閱第7節)。接受Nilemdo作為statin輔助性療法的病人，應監測與使用高劑量statin類藥物相關的不良反應。Statin類藥物偶爾會引起肌肉病變。在極少數情況下，肌肉病變的表現可能為橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)，伴隨或未伴隨繼發性肌紅蛋白尿(myoglobinuria)的急性腎衰竭，並可能導致死亡。應告知同時接受Nilemdo和statin治療的所有病人，肌肉病變的潛在風險會增加，並告知病人，若出現任何原因不明的肌肉疼痛、壓痛或無力，應立即通報醫師。若病人併用Nilemdo和statin治療時出現此類症狀，在密切監測血脂濃度和不良反應的情況下，應考量使用該statin較低的最大治療劑量或替換該statin，或停用Nilemdo並開始使用替代降脂療法。若肌酸磷化酶(CPK)濃度> 10倍正常值上限(ULN)，證實患有肌肉病變，則應立即停用Nilemdo以及病人正在同時服用的任何statin。

使用bempedoic acid與接受simvastatin 40 mg背景療法時，很少通報CPK濃度> 10倍ULN的肌炎。Simvastatin的劑量> 40 mg時，不應與Nilemdo一起使用(請參閱第3.1和4節)。

血清尿酸增加

由於腎小管有機陰離子運輸蛋白2 (OAT2)的抑制作用，bempedoic acid可能會使血清尿酸濃度升高，可能引起或加劇高尿酸血症，誘發有痛風病史或痛風傾向的病人發生痛風(請參閱第8.1節)。若出現伴有痛風症狀的高尿酸血症，應停止使用Nilemdo治療。

肝臟酵素升高

臨床試驗中，使用bempedoic acid治療後，曾通報肝臟酵素丙胺酸轉胺酶(ALT)和天門冬胺酸轉

胺酶(AST)升高> 3倍ULN。這些升高為無症狀的，且與膽紅素升高≥ 2倍ULN或膽汁鬱積無關，並且在繼續治療或停止治療後恢復到基準期數值。應在治療開始時進行肝功能檢查。如果轉胺酶持續升高> 3倍ULN，則應停止使用Nilemdo治療(請參閱第8.1節)。

肌腱斷裂

Bempedoic acid 與肌腱斷裂或受傷的風險增加有關。在臨床試驗中，接受bempedoic acid 治療的病人中發生肌腱斷裂的機率為0.5%，而安慰劑治療的病人中發生肌腱斷裂的機率為0%，涉及肩迴旋肌腱、二頭肌腱或阿基里斯(Achilles)腱。肌腱斷裂發生在開始bempedoic acid 後數週至數月內。肌腱斷裂可能更常見於60歲以上的病人、服用皮質類固醇或fluoroquinolone 藥物的病人、腎衰竭患者以及先前有肌腱疾病的病人。

5.3 操作機械能力

Nilemdo對於駕駛及機械操作能力沒有影響或影響非常微小。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕期間禁用Nilemdo (請參閱第4節)。

目前並無或僅少量孕婦使用bempedoic acid的資料。Bempedoic acid的動物試驗顯示其具有生殖毒性(請參閱第10.3節)。

由於bempedoic acid會減少膽固醇的合成，並可能減少正常胎兒發育所需的其他膽固醇衍生物之合成，所以當孕婦服用Nilemdo時，可能會對胎兒造成傷害。受孕前或一旦確認懷孕後應停用Nilemdo (請參閱第4節)。

數據

動物資料

懷孕兔子接受bempedoic acid 劑量高達80 mg/kg/day 或人體全身暴露量180 mg 的12 倍時，不會對胚胎或胎兒產生致畸性或毒性。懷孕大鼠在器官發育期間給予bempedoic acid 10、30和60mg/kg/day，於≥ 30 mg/kg/day 或人體全身暴露量180 mg 的4 倍時，存活的胎兒數量減少，並且胎兒體重降低。暴露量低於人體全身暴露量180 mg 時，在所有劑量中均觀察到胎兒骨骼(肩胛骨和肋骨彎曲)的發生率增加。一項產前和產後發育試驗中，懷孕大鼠在整個懷孕和哺乳期間給予bempedoic acid 劑量5、10、20 和30 mg/kg/day，發現給予≥ 20 mg/kg/day 時會對母體產生不良的影響，而給予≥ 10 mg/kg/day 時，存活幼鼠的數量和幼鼠存活率、幼鼠生長和學習記憶力均降低，其母體10 mg/kg/day 時的暴露量為低於人體暴露量180 mg。

6.2 哺乳

目前尚未知bempedoic acid/代謝物是否會分泌至人類乳汁中。由於潛在發生嚴重不良反應的可能性，服用Nilemdo的女性不應哺餵母乳。Nilemdo禁止於哺餵母乳期間使用 (請參閱第4節)。

6.3 有生育能力的女性與男性

避孕

具生育能力的女性在治療期間必須採取有效的避孕措施。若病人計劃懷孕，應建議其在停止避孕措施之前停用Nilemdo。

具有生育能力的女性

具生育能力的女性在治療期間應採取有效的避孕措施。

生育力

目前並無關於Nilemdo影響人類生育力的資料。根據動物試驗，預期Nilemdo不會對生殖或生育力產生影響(請參閱第10.3.2節)。

6.4 小兒

有關兒童用藥的資訊，請參閱第3.3節。

6.5 老年人

老年病人不需調整劑量(請參閱第3.3節)。

6.6 肝功能不全

尚未針對重度肝功能障礙(Child-Pugh C)的病人進行研究(請參閱第11節)。對於重度肝功能障礙的病人，應考慮定期進行肝功能檢查。

6.7 腎功能不全

重度腎功能障礙(定義為eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)的病人使用bempedoic acid的經驗有限，並且尚未針對接受透析的ESRD病人進行研究(請參閱第11節)。這些病人服用Nilemdo時，可能須接受額外的不良反應監測。

6.8 其他族群

Nilemdo含有乳糖。患有半乳糖不耐症、全乳糖酶缺乏、或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳性問題的病人，不應服用此藥品。

7 交互作用

其他藥品對於bempedoic acid的影響

轉運蛋白介導的藥物交互作用

體外藥物交互作用試驗顯示，除了bempedoic acid glucuronide為OAT3受質外，bempedoic acid、其活性代謝物與葡萄糖醛酸苷形式皆非一般具有藥物轉運特性蛋白之受質。

Probenecid

Probenecid是一種葡萄糖醛酸苷結合作用抑制劑，曾進行試驗評估這些抑制劑對bempedoic acid藥物動力學的潛在影響。在probenecid達到穩定狀態的情況下給予bempedoic acid 180 mg，會使bempedoic acid曲線下面積(AUC)增加1.7倍，bempedoic acid活性代謝物(ESP15228)的AUC增加1.9倍。這些升高不具臨床意義，也不影響用藥的建議。

Bempedoic acid對其他藥品的影響

Statin類藥物

於臨床試驗中評估bempedoic acid 180 mg和simvastatin 40 mg、atorvastatin 80 mg、pravastatin 80 mg和rosuvastatin 40 mg之間的藥物動力學交互作用。同時服用單一劑量的simvastatin 40 mg與穩定狀態的bempedoic acid 180 mg，會導致simvastatin acid的暴露量增加2倍。與bempedoic acid 180 mg併用時，觀察到atorvastatin、pravastatin和rosuvastatin (以單一劑量服用)和/或其主要代謝物的AUC會升高1.4倍至1.5倍。當這些statin類藥物併用高治療劑量的bempedoic acid 240 mg時，已觀察到AUC會升至更高(請參閱第5.1節)。

轉運蛋白介導的藥物交互作用

Bempedoic acid及其葡萄糖醛酸苷在臨床相關濃度下會輕微抑制OATP1B1和OATP1B3。Bempedoic acid與OATP1B1或OATP1B3受質的藥品併用(即bosentan、fimasartan、asunaprevir、glecaprevir、grazoprevir、voxilaprevir和statin類藥物如atorvastatin、pravastatin、fluvastatin、pitavastatin、rosuvastatin和simvastatin [請參閱第5.1節])可能導致這些藥品的血漿濃度增加。

體外試驗顯示bempedoic acid會抑制OAT2，其可能為導致血清肌酸酐和尿酸微幅升高的機制(請參閱第8.1節)。Bempedoic acid對OAT2的抑制作用也可能增加OAT2受質藥品的血漿濃度。

Bempedoic acid在臨床相關濃度下也可能對OAT3產生微弱的抑制作用。

Ezetimibe

當單一劑量的ezetimibe與穩定狀態的bempedoic acid一起服用時，ezetimibe總量(ezetimibe及其葡萄醣醛酸苷形式)和ezetimibe葡萄醣醛酸苷的AUC與最高血中濃度(C_{max})分別增加約1.6倍和1.8倍。這種增加可能是由於bempedoic acid對OATP1B1的抑制作用，導致肝臟攝取量減少，因而ezetimibe-glucuronide的排除量也減少。Ezetimibe的AUC和C_{max}增加低於20%。這些升高不具臨床意義，也不影響用藥的建議。

其他試驗的交互作用

Bempedoic acid不影響metformin的藥物動力學或藥效學，亦不影響口服避孕藥norethindrone/ethinyl estradiol的藥物動力學。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

已在4個第3期對照臨床試驗(N = 3,621)對bempedoic acid的安全性概況進行研究，包括服用statin最大耐受劑量的高膽固醇血症病人(2項試驗；n = 3,008)以及未服用或服用低劑量statin類藥物的病人(2項試驗；n = 613)。在樞紐性試驗期間，服用bempedoic acid最常被通報的不良反應為高尿酸血症(3.8%)、四肢疼痛(3.1%)和貧血(2.5%)。相較於安慰劑，有較多服用bempedoic acid的病人因肌肉痙攣(0.7%相對於0.3%)、腹瀉(0.5%相對於<0.1%)、四肢疼痛(0.4%相對於0)和噁心(0.3%相對於0.2%)而停止治療，然而bempedoic acid和安慰劑之間的差異並不顯著。

不良反應列表

依系統器官分類和頻率，服用bempedoic acid通報的不良反應請見表1。
頻率定義為：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥1/10,000至< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)與不明(無法以現有資料估計)。

表1：不良反應

系統器官分類(SOC)	不良反應	頻率類別
血液和淋巴系統疾患	貧血	常見
	血紅素降低	不常見
新陳代謝與營養異常	痛風	常見
	高尿酸血症[a]	常見
肝膽疾患	天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高	常見
	丙胺酸轉胺酶(ALT)升高	不常見
	肝功能檢驗值升高	不常見
肌肉骨骼及結締組織疾患	四肢疼痛	常見
腎臟及泌尿系統疾患	血中肌酸酐(creatinine)升高	不常見
	血中尿素升高	不常見
	腎絲球過濾率降低	不常見

a. 高尿酸血症，包括高尿酸血症和血中尿酸升高。

部分不良反應的說明

肝臟酵素升高

使用bempedoic acid曾被通報血清轉胺酶(AST和/或ALT)升高。於對照臨床試驗中，接受bempedoic acid治療的病人，肝轉胺酶濃度升高(≥ 3倍ULN)的發生率為0.7%，安慰劑組為0.3%。這些轉胺酶的升高未與具肝功能異常的其他證據相關(請參閱第5.1節)。

血清尿酸增加

曾在臨床試驗中觀察到血清尿酸增加，其可能與bempedoic acid抑制腎小管OAT2相關(請參閱第7節)。於整合的安慰劑對照試驗中，與基準期相比，第12週時觀察到使用bempedoic acid的病人尿酸平均增加0.8 mg/dL (47.6 micromole/L)。血清尿酸升高通常發生在治療的前4週內，在停止治療後會恢復至基準期數值。接受bempedoic acid治療組有1.4%的病人、接受安慰劑治療有0.4%的病人曾通報發生痛風(請參閱第5.1節)。兩個治療組中，通報痛風的病人大多有痛風病史和/或基準期時尿酸濃度高於ULN。

對血清肌酸酐和血尿素氮的影響

已證實bempedoic acid會增加血清肌酸酐(creatinine)和血清尿素氮(BUN)。於整合的安慰劑對照試驗中，與基準期相較，在第12週時觀察到bempedoic acid使血清肌酸酐平均增加0.05 mg/dL (4.4 micromole/L)，BUN平均增加1.7 mg/dL (0.61 mmol/L)。血清肌酸酐和BUN的升高通常發

生在治療的前4週內，維持穩定，並在停止治療後恢復至基準期數值。
觀察到血清肌酸酐的升高可能與bempedoic acid抑制OAT2依賴型腎小管分泌肌酸酐有關(請參閱第7節)，呈現出一種藥物-內源性受質的交互作用，但不意味著腎功能的惡化。對於接受Nilemdo治療的病人在解讀估算之肌酸酐清除率(estimated creatinine clearance)之變化時，應考慮此影響，尤其是因醫療病況或使用藥品而需要監測估算之肌酸酐清除率的病人。

血紅素降低
曾在使用bempedoic acid的臨床試驗中觀察到血紅素降低。於整合的安慰劑對照試驗中，觀察到bempedoic acid組有4.6%的病人血紅素較基準期下降≥ 20 g/L且<正常值下限(LLN)，而安慰劑組則為1.9%。Bempedoic acid組和安慰劑組中通報的血紅素降低大於50 g/L且< LLN的比率相似(分別為0.2%相對於0.2%)。血紅素的降低通常發生在治療的前4週內，在停止治療後會恢復至基準期數值。基準期血紅素值正常的病人中曾在治療期間出現血紅素值低於LLN，在bempedoic acid組有1.4%、安慰劑組有0.4%。曾有病人通報出現貧血，在接受bempedoic acid治療組有2.5%、接受安慰劑組有1.6%。

<u>老年族群</u>
安慰劑對照試驗中，接受bempedoic acid治療的3,621位病人中，有2,098位(58%)的年齡> 65歲。老年人和年輕族群中並未觀察到整體安全性的差異。

<u>疑似不良反應的通報</u>
在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險平衡持續受到監測。醫護專業人員應透過國家的通報系統進行疑似不良反應的通報。

9 過量

臨床試驗中使用劑量達240 mg/day (核准建議劑量的1.3倍)，無劑量限制毒性(dose limiting toxicity)的證據。
相較接受bempedoic acid 180 mg、每日一次治療的病人，在高達14倍暴露量的動物試驗中，並未觀察到不良事件。
對於Nilemdo用藥過量尚無特定的治療。若發生過量的情況，應對病人進行症狀治療，並依需要採取支持性措施。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Bempedoic acid是一種三磷酸腺苷檸檬酸裂解酶(ACL)抑制劑，可藉由抑制肝臟中的膽固醇合成以降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)。ACL是膽固醇生物合成途徑中羥甲基戊二酸單醯輔酶A (HMG-CoA)還原酶上游的一種酵素。Bempedoic acid需要輔酶A (CoA)，由極長鏈醯基輔酶A合成酶1 (ACSVL1)活化為ETC-1002-CoA。ACSVL1主要表現於肝臟中，而非骨骼肌。ETC-1002-CoA對ACL的抑制作用使得肝臟中膽固醇合成減少，並透過向上調節低密度脂蛋白受體來降低血液中的LDL-C。
此外，ETC-1002-CoA對ACL的抑制作用會同時抑制肝臟脂肪酸的生物合成。

10.2 藥效藥理特性

藥效學效果

高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人，單獨使用bempedoic acid或與其他血脂調節藥品併用，可降低LDL-C、非高密度脂蛋白膽固醇(非HDL-C)、脂蛋白酶元B (apo B)和總膽固醇(TC)。由於糖尿病病人罹患動脈粥狀硬化心血管疾病的風險較高，因此bempedoic acid的臨床試驗包括糖尿病病人。在糖尿病病人子集中，觀察到bempedoic acid組病人的糖化血色素(HbA1c)濃度低於安慰劑組(平均0.2%)。在未罹患糖尿病的病人中，bempedoic acid組和安慰劑組之間未觀察到HbA1c的差異，且低血糖發生率方面也無差異。

心電生理學

於240 mg (核准建議劑量的1.3倍)劑量下，bempedoic acid不會使QT間期延長至任何臨床相關的程度。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

標準組合的基因毒性試驗尚未顯示bempedoic acid有任何突變或誘變的可能性。
在嚙齒類動物的終生致癌性試驗中，bempedoic acid會增加雄性大鼠肝細胞和甲狀腺濾泡腫瘤以及雄性小鼠肝細胞腫瘤的發生率。因為這些是嚙齒動物終生生物檢定中觀察到的常見腫瘤，並且腫瘤形成的機制是繼發於嚙齒動物特有的PPAR α活化作用，所以不認為這些腫瘤具可轉譯為人類腫瘤的風險。
雄性和雌性大鼠在交配前和至雌性大鼠懷孕第7天給予bempedoic acid，在≥ 30 mg/kg/day時會使發情週期發生變化、黃體和著床數量減少，在60 mg/kg/day時(分別為人體全身暴露量180 mg的4倍和9倍)，對雄性或雌性生育力或精子參數沒有影響。

10.3.2 動物毒理

大鼠給予≥ 30 mg/kg/day或人體180 mg暴露量的4倍時，僅觀察到肝臟重量增加和肝細胞肥大，部分於1個月恢復之後出現逆轉。大鼠及猴子兩種動物於可耐受的劑量下，均觀察到實驗室參數可逆且非不良的肝臟反應變化、紅血球和凝血參數降低，以及尿素氮和肌酸酐升高。慢性試驗中，大鼠和猴子個別不良反應的NOAEL為10 mg/kg/day和60 mg/kg/day，其相關暴露量分別低於及15倍的180 mg人體暴露量。

11 藥物動力學特性

吸收

藥物動力學資料顯示，服用Nilemdo 180 mg錠劑時，bempedoic acid吸收達到最高濃度的時間中位數為3.5小時。除非另有說明，bempedoic acid的藥物動力學參數以平均值[標準差(SD)]呈現。Bempedoic acid可視為一種前驅藥物，在細胞內由ACSVL1活化為ETC -1002-CoA。高膽固醇血症病人多次用藥後，穩定狀態C_{max}和AUC分別為24.8 (6.9) µg/mL和348 (120) µg·h/mL。Bempedoic acid穩定狀態的藥物動力學通常在120 mg至220 mg的範圍內通常呈線性。依建議劑量重複用藥後，bempedoic acid的藥物動力學並無時間依賴性變化，7天後bempedoic acid則達到穩定狀態。Bempedoic acid的平均蓄積比率約為2.3倍。
服用Nilemdo 180 mg錠劑時，隨餐服用對bempedoic acid的口服生物可用率沒有影響。食物會減

緩bempedoic acid的吸收速度；隨餐服用的吸收速率常數為0.32/h。

分布

Bempedoic acid的擬似分布體積(V/F)為18 L。Bempedoic acid、其葡萄糖醛酸苷及其活性代謝物ESP15228的血漿蛋白結合率分別為99.3%、98.8%和99.2%。Bempedoic acid不會使紅血球分離。

生物轉化

體外代謝交互作用試驗顯示，bempedoic acid及其活性代謝物和葡萄糖醛酸苷形式不會被細胞色素P450酵素代謝，也不會抑制或誘導細胞色素P450酵素。

Bempedoic acid的主要排除途徑是經由代謝轉化為醯基葡糖醛酸苷。根據人類肝臟體外試驗觀察到的醛酮基還原酶活性，bempedoic acid也可逆轉為活性代謝物(ESP15228)。重複用藥後，ESP15228的平均血漿AUC代謝物/原型藥物比為18%，並隨著時間維持恆定。這兩種化合物在體外均由UGT2B7轉化為無活性的葡萄醣醛酸苷共軛物。在血漿中檢測到bempedoic acid、ESP15228及其各自的共軛形式，其中bempedoic acid佔0至48小時曲線下面積(AUC_{0-48h})的大部分(46%)，其葡萄糖苷酸苷次之(30%)。ESP15228 及其葡萄醣醛酸苷分別佔血漿AUC_{0-48h}的10%和11%。

高膽固醇血症病人的bempedoic acid相等活性代謝物穩定狀態C_{max}和AUC分別為3.0 (1.4) µg/mL和54.1 (26.4) µg·h/mL。根據全身性暴露量和藥物動力學特性，ESP15228可能對bempedoic acid的整體臨床活性貢獻不大。

排除

高膽固醇血症病人的族群PK分析，每日服用一次bempedoic acid後的穩定狀態清除率(CL/F)為12.1 mL/min；未改變bempedoic acid的腎臟清除率佔總清除率的2%以下。Bempedoic acid在穩定狀態時體內的平均(SD)半衰期為19 (10)小時。

單次口服bempedoic acid 240 mg (核准建議劑量的1.3倍)後，總劑量(bempedoic acid及其代謝物)的62.1%在尿液中回收，主要為bempedoic acid的醯基葡萄醣醛酸苷共軛物，25.4%在糞便中回收。少於用藥劑量的5%以下以未改變的bempedoic acid形式於糞便和尿液中排出體外。

特殊族群

腎功能障礙

對所有臨床試驗(n = 2,261)的整合資料進行族群PK分析，評估bempedoic acid的藥物動力學，以bempedoic acid的穩定狀態AUC評估腎功能，並在不同程度腎功能受試者中進行單一劑量的藥物動力學試驗。與腎功能正常的病人相比，輕度或中度腎功能障礙病人的bempedoic acid平均暴露量分別高出1.4倍(90% PI：1.3、1.4)和1.9倍(90% PI：1.7、2.0) (請參閱第6.7節)。

重度腎功能障礙病人的資訊有限；在單一劑量試驗中，與腎功能正常的病人相較，重度腎功能障礙(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)病人(n = 5)的bempedoic acid AUC增加2.4倍。Bempedoic acid的臨床試驗不包括接受透析的ESRD病人(請參閱第6.7節)。

肝功能障礙

在肝功能正常或輕度或中度肝功能障礙(Child-Pugh A或B)病人(n = 8/組)中，於接受bempedoic acid單一劑量後研究bempedoic acid及其代謝物(ESP15228)的藥物動力學。與肝功能正常的病人相比，輕度肝功能障礙病人的bempedoic acid平均C_{max}和AUC分別下降11%和22%，中度肝功能障礙病人則分別下降14%和16%。預計此情況並不會使療效降低。因此，輕度或中度肝功能障礙的病

人不需調整劑量。
未針對重度肝功能障礙(Child-Pugh C)的病人進行bempedoic acid研究。

其他特殊族群
Bempedoic acid的藥物動力學不受年齡、性別或種族的影響。體重是統計學上顯著的共變量。體重的第一四分位數(< 73 kg)與大約30%以上的暴露量有關。暴露量的增加不具有臨床意義，不建議根據體重調整劑量。

12 臨床試驗資料

目前尚未確立Nilemdo對心血管發病率與死亡率的影響。
曾在四項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中研究Nilemdo的療效。共納入3,623位患有高膽固醇血症或混合型血脂異常的成年病人，其中2,425位病人經隨機分配至接受bempedoic acid治療。所有病人以每日一次口服bempedoic acid 180 mg或安慰劑。在兩項試驗中，無論病人是否接受其他血脂調節療法，其背景血脂調節療法皆包括最大耐受劑量statin。另外兩項試驗是針對被記錄為無法耐受statin的病人所進行。這四項試驗皆以相較於安慰劑在第12週時LDL-C自基準期起的平均下降百分比為主要療效指標。

Statin類藥物併用療法
試驗1002-047是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期52週的試驗，針對高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人。於第12週時評估Nilemdo的療效。該試驗納入779位病人，以2:1的比例隨機分配至接受bempedoic acid (n = 522)或安慰劑(n = 257)，併用於最大耐受降血脂療法。最大耐受降血脂療法的定義為單獨使用最大耐受劑量的statin類藥物、或以最大耐受劑量的statin 類藥物併用其他降血脂療法。接受simvastatin 40 mg/day或更高劑量的病人被排除於試驗之外。
基準期的平均年齡為64歲(範圍：28至91歲)，51%的病人≥ 65歲，36%為女性，94%為白人，5%為黑人，1%為亞洲人；95%的病人經確診心血管疾病，5%為異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)，30%有糖尿病。平均基準期LDL-C為120.4 mg/dL (3.1 mmol/L)。隨機分配時，91%的病人接受statin類藥物治療，53%的病人接受高強度statin類藥物治療，0.3%的病人接受PCSK9 抑制劑治療。與安慰劑組相較，從基準期至第12週，bempedoic acid可顯著降低LDL-C (p < 0.001)。Bempedoic acid也可顯著降低non-HDL-C、apo B和TC。

試驗1002-040是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期52週的試驗，評估bempedoic acid用於高膽固醇血症或混合型血脂異常病人的安全性和療效。於第12週時評估Nilemdo的療效。該試驗納入2,230位病人，以2:1的比例隨機分配至接受bempedoic acid (n = 1,488)或安慰劑(n = 742)，併用於最大耐受降血脂療法。最大耐受降血脂療法的定義為單獨使用最大耐受劑量的statin 類藥物、或以最大耐受劑量的statin 類藥物併用其他降血脂療法。每日接受simvastatin 40 mg或更高劑量的病人，以及接受PCSK9抑制劑的病人被排除於試驗之外。
基準期時的平均年齡為66歲(範圍：24至88歲)，61%的病人≥65歲，27%為女性，96%為白人，3%為黑人，1%為亞洲人；95%的病人經確診心血管疾病，5%為異合子家族性高膽固醇血症，29%有糖尿病。平均基準期LDL-C為 103.2 mg/dL (2.7 mmol/L)。隨機分配時，所有病人均在接受statin類藥物治療，50%的病人接受高強度statin類的藥物治療。與安慰劑組相較，從基準期至第12週，bempedoic acid可顯著降低LDL-C (p < 0.001)。Bempedoic acid也顯著降低了非HDL-C、apo B和TC (請參閱表2)。

衛生福利部 食品藥物管理署 騎縫章

表2、Nilemdo相較於安慰劑，用於原發性高膽固醇血症(僅包含異合子家族性及非家族性)或混合型血脂異常病人的治療效果–從基準期至第12週的平均百分比變化

	試驗1002-047 (N = 779)		試驗1002-040 (N = 2,230)	
	Nilemdo n = 522	安慰劑 n = 257	Nilemdo n = 1,488	安慰劑 n = 742
LDL-C[a], n	498	253	1,488	742
LS平均值	-15.1	2.4	-16.5	1.6
非-HDL-C[a], n	498	253	1,488	742
LS平均值	-10.8	2.3	-11.9	1.5
apo B[a], n	479	245	1,485	736
LS平均值	-9.3	3.7	-8.6	3.3
TC[a], n	499	253	1,488	742
LS平均值	-9.9	1.3	-10.3	0.8

apo B=apolipoprotein 脂蛋白酶元B；HDL-C= high-density lipoprotein cholesterol 高密度脂蛋白膽固醇；LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol 低密度脂蛋白膽固醇；LS=least squares 最小平方；TC=total cholesterol 總膽固醇。

背景statin (1002-047)：atorvastatin、simvastatin、rosuvastatin、pravastatin、fluvastatin、pitavastatin和lovastatin。

背景statin (1002-040)：atorvastatin、simvastatin、pravastatin。

a. 採用共變數分析(ANCOVA)分析自基準期起的百分比變化，以治療和隨機分層為因子、基準期血脂參數為共變量。

對Statin不耐受之病人

試驗1002-048是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期12週的試驗，針對有statin不耐受病史且無法耐受使用高於statin核准之最低起始劑量的LDL-C升高病人，評估Nilemdo相較於安慰劑併用於ezetimibe治療時，對降低LDL-C的療效。該試驗納入269位病人，以2:1的比例隨機分配至接受bempedoic acid (n = 181)或安慰劑(n = 88)併用於每日ezetimibe 10 mg，為期12週。基準期時的平均年齡為64歲(範圍：30至86歲)，55%的病人≥65歲，61%為女性，89%為白人，8%為黑人，2%為亞洲人，1%為其他。平均基準期LDL-C為127.6 mg/dL (3.3 mmol/L)。隨機分配時，bempedoic acid組有33%的病人、安慰劑組有28%的病人接受低於或等於最低核准劑量的statin類藥物治療。與安慰劑組相較，從基準期至第12週，bempedoic acid可顯著降低LDL-C (p < 0.001)。Bempedoic acid也可顯著降低非HDL-C、apo B和TC (請參閱表3)。

試驗1002-046是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、為期24週的試驗，針對不耐受statin或無法耐受兩種以上statin類藥物(其中一種為最低劑量)的LDL-C升高病人，評估Nilemdo與安慰劑的療效。耐受低於核准statin起始劑量的病人，在試驗期間允許繼續接受該劑量。在第12週時評估bempedoic acid的療效。該試驗包括345位病人，以2:1的比例隨機分配接受bempedoic acid (n

= 234)或安慰劑(n = 111)，為期24週。隨機分配時，接受bempedoic acid有8%的病人、接受安慰劑有10%的病人接受低於最低核准劑量的statin治療；接受bempedoic acid有36%的病人、接受安慰劑有30%的病人接受其他非statin血脂調節療法。

基準期時的平均年齡為65歲(範圍：26至88歲)，58%的病人≥65歲，56%為女性，89%為白人，8%為黑人，2%為亞洲人，1%為其他。平均基準期LDL-C為157.6 mg/dL (4.1 mmol/L)。

與安慰劑組相較，從基準期至第12週，bempedoic acid可顯著降低LDL-C ($p < 0.001$)。

Bempedoic acid也可顯著降低非HDL-C、apo B和TC (請參閱表3)。

表3、Nilemdo相較於安慰劑，用於無法耐受statin病人的治療效果–從基準期至第12週的平均百分比變化

	試驗1002-048 (N = 269)		試驗1002-046 (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	安慰劑 n = 88	Nilemdo n = 234	安慰劑 n = 111
LDL-C[a], n	175	82	224	107
LS平均值	-23.5	5.0	-22.6	-1.2
非-HDL-C[a], n	175	82	224	107
LS平均值	-18.4	5.2	-18.1	-0.1
apo B[a], n	174	81	218	104
LS平均值	-14.6	4.7	-14.7	0.3
TC[a], n	176	82	224	107
LS平均值	-15.1	2.9	-15.4	-0.6

apo B=apolipoprotein 脂蛋白酶元B；HDL-C= high-density lipoprotein cholesterol 高密度脂蛋白膽固醇；LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol 低密度脂蛋白膽固醇；LS=least squares 最小平方；TC=total cholesterol 總膽固醇。

背景statin (1002-048)：atorvastatin、simvastatin、rosuvastatin、pravastatin、lovastatin。

背景statin (1002-046)：atorvastatin、simvastatin、pitavastatin、rosuvastatin、pravastatin、lovastatin。

a. 採用共變數分析(ANCOVA)分析自基準期起的百分比變化，以治療和隨機分層為因子、基準期血脂參數為共變量。

在所有四項試驗中，第4週即觀察到降低LDL-C的最大效果，並且在整個試驗過程中維持其療效。所有次族群分析的結果一致，包括年齡、性別、種族、族裔、地區、糖尿病史、基準期LDL-C、身體質量指數(BMI)、異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)狀態、和背景治療。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

113.11.11

聚氯乙烯(PVC)/鋁箔泡殼。每盒含28顆膜衣錠。

衛生福利部 騎縫章 食品藥物管理署

13.2 效期

48 個月。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

本藥品無任何特殊貯存條件。

15 其他

類別

藥物治療類別：血脂調節劑，其他血脂調節劑，ATC代碼：C10AX15。

不相容性

在缺乏相容性試驗下，本藥品不得與其他藥品混用。

特殊丟棄注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物，應依照當地法規丟棄。

製造廠

成品製造廠：Piramal Healthcare UK Limited	Whalton Road, Morpeth, Northumberland NE61 3YA, United Kingdom
分、包裝廠：Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luitpoldstraβe 1, D-85276 Pfaffenhofen, Germany

藥商

台灣第一三共股份有限公司	台北市松江路223號13樓