

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU



1. NÁZOV LIEKU

Nilemdo 180 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 180 mg filmom obalená tableta obsahuje 28,5 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela, oválna, filmom obalená tableta s rozmermi približne 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm s vyrazeným nápisom „180“ na jednej strane a „ESP“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nilemdo je indikovaný dospelým s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvantná liečba k diéte:

- v kombinácii so statínom alebo v kombinácii so statínom a s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) s maximálnou tolerovanou dávkou statínu (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4), alebo
- v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími terapiami na zníženie hladiny lipidov u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Nilemda je jedna 180 mg filmom obalená tableta užívaná jedenkrát denne.

Súbežná liečba simvastatínom

Ak sa Nilemdo podáva súbežne so simvastatínom, dávka simvastatínu sa má obmedziť na 20 mg denne (alebo 40 mg denne u pacientov so závažnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli svoje liečebné ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevažujú nad potenciálnymi rizikami) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²), a u pacientov na dialýze s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD, *end-stage renal disease*) sa podávanie kyseliny bempedoovej neskúmalo. U týchto pacientov sa môže pri podávaní Nilemda vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha). K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné zvážiť pravidelné testy funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nilemda u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Každá filmom obalená tableta sa má užívať perorálne s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa má prehltnúť celá.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Súbežné použitie so simvastatínom > 40 mg denne (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Potenciálne riziko myopatie pri súbežnom používaní statínov

Kyselina bempedoová zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov (pozri časť 4.5). U pacientov užívajúcich Nilemdo ako prídavnú liečbu k statínu je potrebné sledovať nežiaduce reakcie súvisiace s používaním vysokých dávok statínov. Statíny príležitostne spôsobujú myopatiu. V zriedkavých prípadoch sa môže myopatia prejaviť vo forme rabdomyolýzy s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho sekundárne po myoglobínúrii, a môže viesť k úmrtiu. Všetkých pacientov, ktorí okrem statínu užívajú Nilemdo, je potrebné poučiť o možnom zvýšenom riziku myopatie a o tom, aby ihneď hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť. Ak sa tieto príznaky objavia počas liečby Nilemdom a statínom, je potrebné zvážiť nižšiu maximálnu dávku rovnakého alebo alternatívneho statínu, alebo prerušenie liečby Nilemdom a začatie alternatívnej liečby na zníženie hladiny lipidov pri dôkladnom monitorovaní hladiny lipidov a nežiaducich reakcií. Ak je myopatia potvrdená na základe hladiny kreatínfosfokinázy (CPK, *creatine phosphokinase*) > 10 × horná hranica normálu (ULN, *upper limit of normal*), Nilemdo a akýkoľvek statín, ktorý pacient súbežne užíva, sa majú okamžite vysadiť.

Myozitída s hladinou CPK > 10 × ULN bola pri liečbe kyselinou bempedoovou a základným simvastatínom 40 mg hlásená zriedkavo. Dávky simvastatínu > 40 mg sa nemajú používať s Nilemdom (pozri časti 4.2 a 4.3).

Zvýšená hladina kyseliny močovej v sére

Kyselina bempedoová môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére v dôsledku inhibície renálnych tubulárnych OAT2 a môže spôsobiť alebo zhoršiť hyperurikémiu a vyvolať dnu u pacientov, ktorí majú dnu v lekárskej anamnéze, alebo u pacientov s predispozíciou na dnu (pozri časť 4.8). Ak sa vyvinie hyperurikémia sprevádzaná príznakmi dny, liečba Nilemdom sa má prerušiť.

Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

V klinických skúšaní sa pri používaní kyseliny bempedoovej zaznamenalo zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) $> 3 \times \text{ULN}$. Tieto zvýšenia boli asymptomatické a nesúviseli so zvýšeniami bilirubínu $\geq 2 \times \text{ULN}$, alebo s cholestázou a pri pokračujúcej liečbe alebo po prerušení liečby sa vrátili na východiskovú úroveň. Na začiatku liečby sa majú vykonať testy funkcie pečene. Ak zvýšená hladina aminotransferáz $> 3 \times \text{ULN}$ pretrváva, liečba Nilemdom sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sú skúsenosti s kyselinou bempedoovou obmedzené, a u pacientov na dialýze s ESRD sa podávanie kyseliny bempedoovej neskúmalo (pozri časť 5.2). Pri podávaní Nilemda sa u týchto pacientov môže vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa neskúmali (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné zvážiť pravidelné testy funkcie pečene.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientky plánujú otehotnieť, majú byť poučené o tom, že Nilemdo majú prestať užívať predtým, ako vysadia antikoncepčné prostriedky.

Pomocné látky

Nilemdo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 180 mg filmom obalenej tablete (denná dávka), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na kyselinu bempedoovú

Liekové interakcie sprostredkované transportérmi

Štúdie liekových interakcií *in vitro* naznačujú, že kyselina bempedoová, ako aj jej aktívny metabolit a glukuronidová forma, nie sú substrátmi bežne charakterizovaných transportérov liekov s výnimkou glukuronidu kyseliny bempedoovej, ktorý je substrátom OAT3.

Probenecid

Probenecid, inhibítor glukuronidovej konjugácie, sa skúmal s cieľom vyhodnotiť potenciálny účinok týchto inhibítorov na farmakokinetiku kyseliny bempedoovej. Podávanie kyseliny bempedoovej 180 mg s probenecidom v rovnovážnom stave viedlo k 1,7-násobnému zvýšeniu plochy pod krivkou (AUC, *area under the curve*) kyseliny bempedoovej a 1,9-násobnému zvýšeniu AUC aktívneho metabolitu kyseliny bempedoovej (ESP15228). Tieto zvýšenia nie sú klinicky významné a nemajú vplyv na odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Účinky kyseliny bempedoovej na iné lieky

Statíny

V klinických skúšaní sa hodnotili farmakokinetické interakcie medzi kyselinou bempedoovou 180 mg a simvastatínom 40 mg, atorvastatínom 80 mg, pravastatínom 80 mg a rosuvastatínom 40 mg. Podanie jednorazovej dávky simvastatínu 40 mg s kyselinou bempedoovou 180 mg v rovnovážnom stave viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu expozície kyseliny simvastatínovej. Pri súbežnom podávaní s kyselinou bempedoovou 180 mg sa pozorovalo 1,4-násobné až 1,5-násobné zvýšenie AUC atorvastatínu, pravastatínu a rosuvastatínu (podávaných v jednorazových dávkach) a/alebo ich hlavných metabolitov. Pri súbežnom podávaní týchto statínov so supratherapeutickou dávkou 240 mg kyseliny bempedoovej bolo pozorované výraznejšie zvýšenie (pozri časť 4.4).

Liekové interakcie sprostredkované transportérmi

Kyselina bempedoová a jej glukuronid v klinicky relevantných koncentráciách slabo inhibujú OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie kyseliny bempedoovej s liekmi, ktoré sú substrátmi pre OATP1B1 alebo OATP1B3 [t. j. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statíny, ako sú atorvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín, rosuvastatín a simvastatín (pozri časť 4.4)], môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov.

Kyselina bempedoová inhibuje OAT2 *in vitro*, čo môže byť mechanizmus zodpovedný za mierne zvýšenie hladiny kreatinínu a kyseliny močovej v sére (pozri časť 4.8). Inhibícia OAT2 kyselinou bempedoovou môže tiež potenciálne zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi OAT2. Kyselina bempedoová môže tiež mierne inhibovať OAT3 v klinicky relevantných koncentráciách.

Ezetimib

Ak sa jednorazová dávka ezetimibu užila s kyselinou bempedoovou v rovnovážnom stave, hodnoty AUC celkového ezetimibu (ezetimibu a jeho glukuronidovej formy) a glukuronidu ezetimibu sa zvýšili približne 1,6-násobne a hodnoty C_{max} sa zvýšili približne 1,8-násobne. Toto zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou OATP1B1 kyselinou bempedoovou, čo vedie k zníženému vychytávaniu v pečeni a následnej zníženej eliminácii ezetimib-glukuronidu. Zvýšenia hodnôt AUC a C_{max} ezetimibu boli menšie ako 20 %. Tieto zvýšenia nie sú klinicky významné a neovplyvňujú odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Iné skúmané interakcie

Kyselina bempedoová nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku metformínu ani na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie obsahujúcej noretindrón/etinylestadiol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nilemto je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kyseliny bempedoovej u gravidných žien. Štúdie s kyselinou bempedoovou na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Keďže kyselina bempedoová znižuje syntézu cholesterolu a pravdepodobne aj syntézu ďalších derivátov cholesterolu potrebných pre normálny vývoj plodu, Nilemdo môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Podávanie Nilemda sa má zastaviť pred počatím alebo ihneď po zistení gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina bempedoová/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možného výskytu závažných nežiaducich reakcií, ženy užívajúce Nilemdo nemajú dojčiť svoje deti. Nilemdo je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

O účinku Nilemda na fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Na základe štúdií na zvieratách sa predpokladá, že Nilemdo nemá žiadny účinok na reprodukciu alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nilemdo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil kyseliny bempedoovej sa skúmal v 4 kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 (n = 621), ktoré zahŕňali pacientov s hypercholesterolémiou užívajúcich maximálnu tolerovanú dávku statínov (2 štúdie; n = 3 008) a pacientov, ktorí neužívali žiadne statíny alebo užívali nízku dávku statínov (2 štúdie; n = 613). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri užívaní kyseliny bempedoovej počas pivotných skúšaní boli hyperurikémia (3,8 %), bolesť končatín (3,1 %) a anémia (2,5 %). Liečbu prerušilo viac pacientov užívajúcich kyselinu bempedoovú v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo z dôvodu svalových kŕčov (0,7 % oproti 0,3 %), hnačky (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končatín (0,4 % oproti 0) a nevoľnosti (0,3 % oproti 0,2 %), hoci rozdiely medzi kyselinou bempedoovou a placebom neboli významné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní kyseliny bempedoovej sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 1.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Katégorie frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Časté
	Znížená hladina hemoglobínu	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Dna	Časté
	Hyperurikémia ^a	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
	Zvýšené hodnoty výsledkov pečeňových funkčných testov	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť končatín	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Menej časté
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Menej časté
	Znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie	Menej časté

a. Hyperurikémia zahŕňa hyperurikémiu a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšená hladina pečeňových enzýmov

Pri použití kyseliny bempedoovej boli hlásené zvýšenia sérovej hladiny aminotransferáz (AST a/alebo ALT). V kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt zvýšenia ($\geq 3 \times$ ULN) hladín pečeňových aminotransferáz 0,7 % u pacientov liečených kyselinou bempedoovou a 0,3 % u pacientov užívajúcich placebo. Tieto zvýšenia hladín aminotransferáz neboli spojené s inými dôkazmi dysfunkcie pečene (pozri časť 4.4).

Zvýšená hladina kyseliny močovej v sére

V klinických skúšaníach s kyselinou bempedoovou sa pozorovali prípady zvýšenia hladiny kyseliny močovej v sére, potenciálne v dôsledku inhibície renálnych tubulárnych OAT2 (pozri časť 4.5). V súhrnných, placebom kontrolovaných skúšaníach s kyselinou bempedoovou sa v 12. týždni pozorovalo priemerné zvýšenie hladiny kyseliny močovej o 0,8 mg/dl (47,6 mikromolu/l) v porovnaní s východiskovou hodnotou. K zvýšeniu hladiny kyseliny močovej v sére zvyčajne došlo v priebehu prvých 4 týždňov liečby a po prerušení liečby sa hladina vrátila na východiskovú hodnotu. Dna bola hlásená u 1,4 % pacientov liečených kyselinou bempedoovou a u 0,4 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4). V oboch liečebných skupinách bolo u pacientov, ktorí uvádzali dnu, oveľa pravdepodobnejšie, že majú v anamnéze dnu a/alebo východiskové hladiny kyseliny močovej nad ULN.

Účinky na sérový kreatinín a dusík močoviny v krvi

Preukázalo sa, že kyselina bempedoová zvyšuje hladiny sérového kreatinínu a dusíka močoviny v krvi (BUN, *blood urea nitrogen*). V súhrnných, placebom kontrolovaných skúšaníach s kyselinou bempedoovou sa v 12. týždni pozorovalo priemerné zvýšenie sérovej hladiny kreatinínu o 0,05 mg/dl (4,4 mikromolu/l) a priemerné zvýšenie BUN o 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zvýšenie hladiny sérového kreatinínu a BUN sa zvyčajne objavilo počas prvých 4 týždňov liečby, zostalo stabilné a po ukončení liečby sa vrátilo na východiskovú hodnotu.

Pozorované zvýšenia hladiny sérového kreatinínu môžu súvisieť s kyselinou bempedoovou inhibujúcou renálnu tubulárnu sekréciu kreatinínu závislú od OAT2 (pozri časť 4.5), čo predstavuje liekovú interakciu s endogénnym substrátom a nezdá sa, že to naznačuje zhoršenie renálnej funkcie.

Tento účinok sa má vziať do úvahy pri interpretácii zmien v odhadovanom klírense kreatinínu u pacientov liečených Nilemdom, najmä u pacientov užívajúcich lieky alebo so zdravotným stavom, ktoré si vyžadujú sledovanie odhadovaného klírnsu kreatinínu.

Zníženie hladiny hemoglobínu

V klinických skúšaníach s kyselinou bempedoovou sa pozorovali prípady zníženia hladiny hemoglobínu. V súhrnných, placebom kontrolovaných skúšaníach sa pozoroval pokles hladiny hemoglobínu oproti východiskovým hodnotám ≥ 20 g/l a < dolný limit normálu (LLN, *lower limit of normal*) u 4,6 % pacientov v skupine liečenej kyselinou bempedoovou v porovnaní s 1,9 % pacientov užívajúcich placebo. Zníženie hladiny hemoglobínu o viac ako 50 g/l a < LLN bolo hlásené v podobnej miere v skupine liečenej kyselinou bempedoovou a v skupine užívajúcej placebo (0,2 % oproti 0,2 %). K poklesu hladiny hemoglobínu zvyčajne dochádzalo v priebehu prvých 4 týždňov liečby a po ukončení liečby sa hladina vrátila na pôvodnú hodnotu. Spomedzi pacientov, ktorí mali normálne východiskové hodnoty hemoglobínu, malo počas liečby 1,4 % pacientov v skupine liečenej kyselinou bempedoovou a 0,4 % pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnoty hemoglobínu nižšie ako LLN. Anémia bola hlásená u 2,5 % pacientov liečených kyselinou bempedoovou a u 1,6 % pacientov liečených placebom.

Populácia starších pacientov

Z 3 621 pacientov liečených kyselinou bempedoovou v placebom kontrolovaných štúdiách malo 2 098 (58 %) pacientov > 65 rokov. Medzi populáciou starších pacientov a populáciou mladších pacientov sa nepozoroval celkový rozdiel v bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa podávali dávky do 240 mg/deň (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) bez dôkazu toxicity obmedzujúcej dávku.

V skúšaníach na zvieratách sa nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti pri expozíciách až 14-krát vyšších ako v prípade pacientov liečených kyselinou bempedoovou v dávke 180 mg jedenkrát denne.

Pri predávkovaní Nilemdom nie je k dispozícii žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, iné látky modifikujúce lipidy, ATC kód: C10AX15

Mechanizmus účinku

Kyselina bempedoová je inhibítor adenosíntrifosfát-citrátlyázy (ACL), ktorý znižuje hladinu cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) inhibíciou syntézy cholesterolu v pečeni. ACL je „upstream“ enzým 3 hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A (HMG-CoA) reduktázy v dráhe biosyntézy cholesterolu. Kyselina bempedoová vyžaduje aktiváciu koenzýmu A (CoA) pomocou acyl-CoA syntetázy 1 s veľmi dlhým reťazcom (ACSVL1) na ETC-1002-CoA. ACSVL1 sa exprimuje primárne v pečeni a nie v kostrovom svalstve. Inhibícia ACL prostredníctvom ETC-1002-CoA vedie k zníženej syntéze cholesterolu v pečeni a k zníženiu hladiny LDL-C v krvi prostredníctvom up-

regulácie receptorov lipoproteínov s nízkou hustotou. Okrem toho inhibícia ACL prostredníctvom ETC-1002-CoA vedie k súbežnej supresii biosyntézy mastných kyselín v pečeni.

Farmakodynamické účinky

Podávanie kyseliny bempedoovej v monoterapii a v kombinácii s inými liekmi modifikujúcimi hladinu lipidov znižuje hladinu LDL-C, cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (non-HDL-C, *non-high density lipoprotein cholesterol*), apolipoproteínu B (apo B) a celkového cholesterolu (TC, *total cholesterol*) u pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou.

Keďže pacienti s diabetom sú vystavení zvýšenému riziku aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia, do klinických skúšaní s kyselinou bempedoovou boli zaradení pacienti s ochorením diabetes mellitus. V podskupine pacientov s diabetom boli v porovnaní s placebom pozorované nižšie hladiny HbA1c (v priemere 0,2 %). U pacientov bez diabetu sa nepozoroval žiadny rozdiel v HbA1c medzi kyselinou bempedoovou a placebom a nezistili sa žiadne rozdiely v miere výskytu hypoglykémie.

Elektrofyziológia srdca

Pri dávke 240 mg (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) kyselina bempedoová nepredlžuje interval QT v klinicky významnom rozsahu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinok Nilemda na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol doteraz stanovený.

Účinnosť Nilemda sa skúmala v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní zahŕňajúcich 3 623 dospelých pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou, pričom 2 425 pacientov bolo randomizovaných na užívanie kyseliny bempedoovej. Všetci pacienti dostávali kyselinu bempedoovú v dávke 180 mg alebo placebo perorálne jedenkrát denne. V dvoch skúšaní pacienti dostávali základné liečby modifikujúce hladinu lipidov, ktoré pozostávali z maximálnej tolerovanej dávky statínu spolu s inými liečbami modifikujúcimi hladinu lipidov alebo bez nich. Dve skúšania sa uskutočnili u pacientov so zdokumentovanou intoleranciou statínov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti vo všetkých skúšaní fázy 3 bolo priemerné percentuálne zníženie hladiny LDL-C oproti východiskovej hodnote v 12. týždni v porovnaní s placebom.

Kombinovaná liečba statínmi

Štúdia 1002-047 prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného, 52-týždňového skúšania zahŕňajúceho pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou. Účinnosť Nilemda sa hodnotila v 12. týždni. Skúšanie zahŕňalo 779 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie kyseliny bempedoovej (n = 522) alebo placebo (n = 257) ako doplnku k maximálnej tolerovanej liečbe na zníženie hladiny lipidov. Maximálna tolerovaná liečba na zníženie hladiny lipidov bola definovaná ako maximálna tolerovaná dávka statínov (vrátane iných režimov statínov ako sú denné dávky a žiadna dávka až veľmi nízke dávky) v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečbami na zníženie hladiny lipidov. Pacienti, ktorí užívali simvastatín v dávke 40 mg denne alebo vyššej, boli zo štúdie vylúčení.

Celkovo bol priemerný vek na začiatku štúdie 64 rokov (rozmedzie 28 až 91 rokov), pričom 51 % účastníkov malo ≥ 65 rokov, 36 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 94 % belosi, 5 % černosi a 1 % Ázijci. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). V čase randomizácie bola 91 % pacientom podávaná liečba statínami a 53 % vysoko intenzívna liečba statínami. Kyselina bempedoová od začiatku do 12. týždňa štúdie významne znížila hladinu LDL-C v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Kyselina bempedoová tiež významne znížila hladinu non-HDL-C, apo B a TC.

Štúdia 1002-040 prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného, 52-týždňového skúšania, v ktorom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť

kyseliny bempedoovej u pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou. Účinnosť Nilemda sa hodnotila v 12. týždni. Skúšanie zahŕňalo 2 230 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie kyseliny bempedoovej (n = 1 488) alebo placebo (n = 742) ako doplnku k maximálnej tolerovanej liečbe na zníženie hladiny lipidov. Maximálna tolerovaná liečba na zníženie hladiny lipidov bola definovaná ako maximálna tolerovaná dávka statínov (vrátane iných režimov statínov ako sú denné dávky a veľmi nízke dávky) v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečbami na zníženie hladiny lipidov. Pacienti, ktorí užívali simvastatín v dávke 40 mg denne alebo vyššej a pacienti, ktorí užívali inhibítory PCSK9, boli zo štúdie vylúčení.

Celkovo bol priemerný vek na začiatku štúdie 66 rokov (rozmedzie: 24 až 88 rokov), pričom 61 % účastníkov malo ≥ 65 rokov, 27 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 96 % belosi, 3 % černosi a 1 % Ázijci. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). V čase randomizácie bola všetkým pacientom podávaná liečba statínom a 50 % vysoko intenzívna liečba statínom. Kyselina bempedoová od začiatku do 12. týždňa štúdie významne znížila hladinu LDL-C v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Hladinu LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) v 12. týždni dosiahol významne vyšší podiel pacientov v skupine liečenej kyselinou bempedoovou ako v skupine užívajúcej placebo (32 % oproti 9 %, $p < 0,001$). Kyselina bempedoová tiež významne znížila hladinu non-HDL-C, apo B a TC (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Účinky liečby Nilemdom v porovnaní s placebom u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa

	Štúdia 1002-047 (n = 779)		Štúdia 1002-040 (n = 2 230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1 488	Placebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Priemerná hodnota LS	-15,1	2,4	16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1 488	742
Priemerná hodnota LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B ^a , n	479	245	1 485	736
Priemerná hodnota LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1 488	742
Priemerná hodnota LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoproteín B; HDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s vysokou hustotou; LDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s nízkou hustotou; LS = metóda najmenších štvorcov; TC = celkový cholesterol.

Základný statín (1002-047): atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín a lovastatín.

Základný statín (1002-040): atorvastatín, simvastatín, pravastatín.

a. Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote sa analyzovala pomocou analýzy kovariancie (ANCOVA) s liečebnými a randomizačnými vrstvami použitými ako faktory a východiskové parametre lipidov ako kovariát.

Pacienti netolerujúci statíny

Štúdia 1002-048 prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného, 12-týždňového skúšania s cieľom vyhodnotiť účinnosť Nilemda v porovnaní s placebom pri znižovaní hladiny LDL-C ako doplnku k ezetimibu u pacientov so zvýšenou hladinou LDL-C, ktorí mali v anamnéze intoleranciu statínov a neboli schopní tolerovať vyššiu ako najnižšiu schválenú začiatočnú dávku statínu. Skúšanie zahŕňalo 269 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie kyseliny bempedoovej (n = 181) alebo placebo (n = 88) ako doplnku k ezetimibu v dávke 10 mg denne počas 12 týždňov.

Celkovo bol priemerný vek na začiatku štúdie 64 rokov (rozmedzie: 30 až 86 rokov), pričom 55 % účastníkov malo ≥ 65 rokov, 61 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 89 % belosi, 8 % černosi, 2 % Ázijci a 1 % zástupcovia iných rás. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). V čase randomizácie boli 33 % pacientom liečeným kyselinou bempedoovou oproti 28 % pacientom užívajúcim placebo podávané statíny v nižších alebo rovnakých dávkach ako sú

najnižšie schválené dávky. Kyselina bempedoová od začiatku do 12. týždňa štúdie významne znížila hladinu LDL-C v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Kyselina bempedoová tiež významne znížila hladinu non-HDL-C, apo B a TC (pozri tabuľku 3).

Štúdia 1002-046 prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného, 24-týždňového skúšania, v ktorom sa hodnotila účinnosť Nilemda v porovnaní s placebom u pacientov so zvýšenou hladinou LDL-C, ktorí netolerovali statíny alebo neboli schopní tolerovať dva alebo viac statínov, pričom jeden z nich bol podávaný v najnižšej dávke. Pacienti schopní tolerovať dávku, ktorá bola nižšia ako schválená začiatková dávka statínu, mohli ďalej užívať túto dávku počas štúdie. Účinnosť kyseliny bempedoovej sa hodnotila v 12. týždni. Skúšanie zahŕňalo 345 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie kyseliny bempedoovej ($n = 234$) alebo placebo ($n = 111$) počas 24 týždňov. V čase randomizácie boli 8 % pacientom užívajúcim kyselinu bempedoovú oproti 10 % pacientom užívajúcim placebo, podávané statíny v nižšej dávke ako je najnižšia schválená dávka a 36 % pacientom užívajúcim kyselinu bempedoovú oproti 30 % pacientom užívajúcim placebo boli podávané iné nestatínové liečby modifikujúce hladinu lipidov.

Celkovo bol priemerný vek na začiatku štúdie 65 rokov (rozmedzie: 26 až 88 rokov), pričom 58 % účastníkov malo ≥ 65 rokov, 56 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 89 % belosi, 8 % černosi, 2 % Ázijci a 1 % zástupcovia iných rás. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Kyselina bempedoová od začiatku do 12. týždňa štúdie významne znížila hladinu LDL-C v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Kyselina bempedoová tiež významne znížila hladinu non-HDL-C, apo B a TC (pozri tabuľku 3).

Liečba v prípade nepodávania terapií modifikujúcich hladinu lipidov

V štúdiu 1002-046 nebola 133 pacientom v skupine liečenej kyselinou bempedoovou a 67 pacientom v skupine užívajúcej placebo podávaná žiadna základná liečba modifikujúca hladinu lipidov. V tejto podskupine kyselina bempedoová od začiatku do 12. týždňa štúdie významne znížila hladinu LDL-C v porovnaní s placebom. Rozdiel medzi kyselinou bempedoovou a placebom, pokiaľ ide o priemernú percentuálnu zmenu LDL-C od začiatku do 12. týždňa štúdie, bol -22,1 % (IS: -26,8 %; -17,4 %; $p < 0,001$).

Tabuľka 3. Účinky liečby Nilemdom v porovnaní s placebom u pacientov netolerujúcich statíny – priemerná percentuálna zmena od začiatku štúdie do 12. týždňa

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

apo B = apolipoproteín B; HDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s vysokou hustotou; LDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s nízkou hustotou; LS = metóda najmenších štvorcov; TC = celkový cholesterol.

Základný statín (1002-048): atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín.

Základný statín (1002-046): atorvastatín, simvastatín, pitavastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín.

- a. Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote sa analyzovala pomocou analýzy kovariancie (ANCOVA) s liečebnými a randomizačnými vrstvami použitými ako faktory a východiskové parametre lipidov ako kovariát.

Vo všetkých štyroch skúšaní sa maximálne účinky zníženia hladiny LDL-C pozorovali už od 4. týždňa a účinnosť sa zachovala počas celých skúšaní. Tieto výsledky boli konzistentné vo všetkých podskupinách skúmaných v ktoromkoľvek zo skúšaní, bez ohľadu na to, či išlo o podskupiny z hľadiska veku, pohlavia, rasy, etnického pôvodu, regiónu, diabetu v anamnéze, východiskovej hladiny LDL-C, indexu telesnej hmotnosti (BMI, *body mass index*), stavu HeFH a základných terapií.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kyselinou bempedoovou v pediatrickej populácii vo veku od 4 do menej ako 18 rokov pri liečbe zvýšenej hladiny cholesterolu. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické údaje naznačujú, že kyselina bempedoová sa absorbuje s priemerným časom do dosiahnutia maximálnej koncentrácie 3,5 hodiny, ak sa podáva vo forme 180 mg tablety Nilemda. Uvedené farmakokinetické parametre kyseliny bempedoovej sú priemerné [štandardná odchýlka (SD,)], pokiaľ nie je uvedené inak. Kyselinu bempedoovú je možné považovať za prekursor, ktorý je aktivovaný intracelulárne prostredníctvom ACSVL1 na ETC-1002-CoA. Hodnoty C_{max} a AUC v rovnovážnom stave po podaní viacerých dávok u pacientov s hypercholesterolémiou predstavovali 24,8 (6,9) mikrogramov/ml, respektíve 348 (120) mikrogramov h/ml. Farmakokinetika kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave bola vo všeobecnosti lineárna v rozmedzí od 120 mg do 220 mg. Po opakovanom podaní odporúčanej dávky nedošlo k žiadnym časovo závislým zmenám vo farmakokinetike kyseliny bempedoovej a rovnovážny stav kyseliny bempedoovej sa dosiahol po 7 dňoch. Priemerný pomer akumulácie kyseliny bempedoovej bol približne 2,3-násobný.

Súbežné podanie jedla nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť kyseliny bempedoovej, ak bola podaná vo forme 180 mg tablety Nilemda. Jedlo spomaľuje rýchlosť absorpcie kyseliny bempedoovej; konštanta rýchlosti absorpcie s jedlom je 0,32/h.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem kyseliny bempedoovej (V/F) bol 18 l. Na plazmatické proteíny sa viaže 99,3 % kyseliny bempedoovej; 98,8 % jej glukuronidu a 99,2 % jej aktívneho metabolitu ESP15228. Kyselina bempedoová sa neprenáša do červených krviniek.

Biotransformácia

Zo štúdií metabolickej interakcie *in vitro* vyplýva, že kyselina bempedoová, ako aj jej aktívny metabolit a glukuronidové formy nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 a neindukujú ani neinhibujú enzýmy cytochrómu P450.

Primárna cesta eliminácie kyseliny bempedoovej sa uskutočňuje prostredníctvom metabolizmu na acylglukuronid. Kyselina bempedoová sa tiež reverzibilne premieňa na aktívny metabolit (ESP15228), čo bolo stanovené na základe aktivity aldo-keto-reduktázy pozorovanej *in vitro* z ľudskej pečene. Priemerný pomer AUC metabolitu/východiskového lieku v plazme pre ESP15228 po opakovanom podaní dávky bol 18 % a v priebehu času zostal konštantný. Obidve zlúčeniny sa premieňajú na inaktívne glukuronidové konjugáty *in vitro* prostredníctvom UGT2B7. Kyselina bempedoová, ESP15228 a ich príslušné konjugované formy boli detegované v plazme, pričom kyselina bempedoová predstavovala väčšinu (46 %) hodnoty $AUC_{0-48 h}$ a jej glukuronid mal druhý najväčší podiel (30 %). ESP15228 a jeho glukuronid predstavovali 10 %, respektíve 11 % hodnoty $AUC_{0-48 h}$ v plazme.

Hodnoty C_{max} a AUC v rovnovážnom stave pre ekvipotentný aktívny metabolit (ESP15228) kyseliny bempedoovej u pacientov s hypercholesterolémiou dosahovali 3,0 (1,4) mikrogramov/ml, respektíve 54,1 (26,4) mikrogramov h/ml. Na základe systémovej expozície a farmakokinetických vlastností ESP15228 pravdepodobne v malej miere prispel k celkovej klinickej aktivite kyseliny bempedoovej.

Eliminácia

Klírens kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave (CL/F) stanovený z populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s hypercholesterolémiou predstavoval 12,1 ml/min po podávaní jedenkrát denne; renálny klírens nezmenenej kyseliny bempedoovej predstavoval menej ako 2 % celkového klírnsu. Priemerný (SD) počas kyseliny bempedoovej u ľudí bol 19 (10) hodín v rovnovážnom stave.

Po jednorazovom perorálnom podaní 240 mg kyseliny bempedoovej (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) sa 62,1 % celkovej dávky (kyselina bempedoová a jej metabolity) vylúčilo močom, predovšetkým vo forme acyl-glukuronidového konjugátu kyseliny bempedoovej, a 25,4 % sa vylúčilo stolicou. Menej ako 5 % podanej dávky sa spolu vylúčilo ako nezmenená kyselina bempedoová stolicou a močom.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika kyseliny bempedoovej sa hodnotila v populačnej farmakokinetickej analýze vykonanej na súhrnných údajoch zo všetkých klinických skúšaní (n = 2 261) s cieľom posúdiť renálnu funkciu na základe hodnoty AUC kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave, a vo farmakokinetickej štúdií s jednorazovou dávkou u jedincov s rôznym stupňom renálnej funkcie. V porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou boli priemerné expozície kyseline bempedoovej 1,4-násobne vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (90 % PI: 1,3; 1,4) alebo 1,9-násobne vyššie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (90 % PI: 1,7; 2,0) (pozri časť 4.4).

Informácie o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené; v štúdií s jednorazovou dávkou sa hodnota AUC kyseliny bempedoovej zvýšila 2,4-násobne u pacientov (n = 5) so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Klinické štúdie kyseliny bempedoovej nezahŕňali pacientov s ESRD na dialýze (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika kyseliny bempedoovej a jej metabolitu (ESP15228) sa skúmala u pacientov s normálnou funkciou pečene alebo s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) po podaní jednorazovej dávky (n = 8/skupinu). V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene sa priemerné hodnoty C_{max} a AUC kyseliny bempedoovej znížili o 11 %, respektíve 22 % u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 14 %, respektíve 16 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Nepredpokladá sa, že to vedie k nižšej účinnosti. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene preto nie je potrebná úprava dávky.

Kyselina bempedoová sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Ďalšie osobitné populácie

Farmakokinetika kyseliny bempedoovej nebola ovplyvnená vekom, pohlavím ani rasou. Telesná hmotnosť bola štatisticky významným kovariátom. Najnižší kvartil telesnej hmotnosti (< 73 kg) bol spojený s približne o 30 % vyššou expozíciou. Zvýšenie expozície nebolo klinicky významné a úpravy dávky na základe hmotnosti sa neodporúčajú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardnej sérii štúdií genotoxicity sa nezistil mutagénny ani klastogénny potenciál kyseliny bempedoovej. V celoživotných štúdiách karcinogenity na hlodavcoch zvýšila kyselina bempedoová výskyt hepatocelulárnych a folikulárnych nádorov štítnej žľazy u samcov potkanov a výskyt hepatocelulárnych nádorov u samcov myší. Keďže ide o bežné nádory pozorované v biologických testoch počas života hlodavcov a mechanizmus tumorigenézy je sekundárny vzhľadom na aktiváciu PPAR-alfa špecifického pre hlodavce, nepredpokladá sa, že sa tieto nádory budú obdobne rizikovo vyskytovať u ľudí.

Zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia sa pozorovali iba u potkanov a boli čiastočne reverzibilné po 1-mesačnom zotavení pri dávke ≥ 30 mg/kg/deň alebo 4-násobku expozície u ľudí pri 180 mg. Reverzibilné neadverzné zmeny laboratórnych parametrov svedčiace o týchto hepatických účinkoch, pokles červených krviniek a koagulačných parametrov a zvýšenie obsahu dusíka a kreatinínu v moči sa pozorovali u oboch druhov pri tolerovaných dávkach. V rámci dlhodobých štúdií hodnota NOAEL pre nežiaducu odpoveď predstavovala v prípade potkanov 10 mg/kg/deň a bola spojená s expozíciou nižšou ako je expozícia u ľudí pri dávke 180 mg, a u opíc predstavovala 60 mg/kg/deň a bola spojená s 15-násobkom expozície u ľudí pri dávke 180 mg.

Kyselina bempedoová nebola teratogénna ani toxická pre embryá ani pre plody gravidných králikov pri dávkach do 80 mg/kg/deň alebo 12-násobku systémovej expozície u ľudí pri 180 mg. Gravidné potkany, ktorým bola počas organogenézy podaná kyselina bempedoová v dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/deň, mali znížený počet životaschopných plodov a zníženú telesnú hmotnosť plodu pri dávke ≥ 30 mg/kg/deň alebo 4-násobku systémovej expozície u ľudí pri 180 mg. Pri všetkých dávkach sa pri expozíciách nižších ako systémovej expozícia u ľudí pri 180 mg pozoroval zvýšený výskyt nálezov na skelete plodu (ohnutá lopatka a rebrá). V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu sa u potkanov, ktorým bola počas gravidity a laktácie podávaná kyselina bempedoová v dávke 5, 10, 20 a 30 mg/kg/deň, pozorovali nežiaduce účinky na matku pri dávke ≥ 20 mg/kg/deň, zníženie počtu živých mláďat a prežitie mláďat, zhoršenie rastu, učenia a pamäte mláďat pri dávke ≥ 10 mg/kg/deň, pri materskej expozícii dávke 10 mg/kg/deň, čo je menej ako je expozícia dávke 180 mg u ľudí.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku Nilemda na ľudskú fertilitu. Podávanie kyseliny bempedoovej samcom a samiciam potkanov pred párením a samiciam potkanov do 7. dňa gravidity viedlo k zmenám estrálneho cyklu, zníženiu počtu žltých teliesok a uhniesdení pri dávke ≥ 30 mg/kg/deň bez vplyvu na fertilitu samcov alebo samíc alebo parametre spermii pri dávke 60 mg/kg/deň (4-násobok, respektíve 9-násobok systémovej expozície dávke 180 mg u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E460)
karboxymetyľškrob A, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý (E470b)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

Filmová vrstva

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
makrogol/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchloridové (PVC)/hliníkové blistre.

Veľkosti balenia po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Polyvinylchloridové (PVC)/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivéj dávky.

Veľkosti balenia po 10 × 1, 50 × 1 alebo 100 × 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mníchov
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01/04/2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nilemdo 180 mg filmom obalené tablety
kyselina bempedoová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
10 × 1 filmom obalená tableta
50 × 1 filmom obalená tableta
100 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Mníchov,
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1425/001 10 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/007 14 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/008 84 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/004 90 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/005 98 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/006 100 filmom obalených tabliet
EU/1/20/1425/009 10 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/20/1425/010 50 × 1 filmom obalená tableta
EU/1/20/1425/011 100 × 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nilemdo 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Nilemdo 180 mg filmom obalené tablety
kyselina bempedoová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nilemdo 180 mg filmom obalené tablety kyselina bempedoová



Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nilemdo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nilemdo
3. Ako užívať Nilemdo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nilemdo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nilemdo a na čo sa používa

Čo je Nilemdo a ako pôsobí

Nilemdo je liek, ktorý znižuje hladinu „zlého“ cholesterolu (nazývaného aj „LDL-cholesterol“), druhu tuku, v krvi.

Nilemdo obsahuje liečivo kyselinu bempedoovú, ktorá je neaktívna dovtedy, kým sa nedostane do pečene, kde sa zmení na svoju aktívnu formu. Kyselina bempedoová znižuje tvorbu cholesterolu v pečeni a zvyšuje odstraňovanie LDL-cholesterolu z krvi zablokovaním enzýmu (ATP citrát-lyázy) potrebného na tvorbu cholesterolu.

Na čo sa Nilemdo používa

Nilemdo sa podáva dospelým s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou, čo sú stavy, ktoré spôsobujú vysokú hladinu cholesterolu v krvi. Podáva sa ako doplnok k diéte na zníženie hladiny cholesterolu.

Nilemdo sa podáva:

- ak užívate statín (napríklad simvastatín, bežne používaný liek, ktorý lieči vysokú hladinu cholesterolu), ktorý u vás dostatočne neznižuje hladinu LDL-cholesterolu,
- samostatne alebo spolu s inými liekmi na zníženie hladiny cholesterolu, ak statíny netolerujete alebo ich nemôžete používať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nilemdo

Neužívajte Nilemdo

- ak ste alergický na kyselinu bempedoovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte,
- ak užívate viac ako 40 mg simvastatínu denne (ďalší liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nilemdo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste mali niekedy dnu,
- ak máte závažné problémy s obličkami,
- ak máte závažné problémy s pečeňou.

Váš lekár vám možno urobí krvné testy predtým, ako začnete užívať Nilemdo. Slúži to na kontrolu toho, ako dobre funguje vaša pečeň.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte Nilemdo deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Použitie Nilemdo sa v tejto vekovej skupine neskúmalo.

Iné lieky a Nilemdo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára najmä o tom, ak užívate lieky s obsahom ktoréhokoľvek z nasledujúcich liečiv:

- atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín (používané na zníženie hladiny cholesterolu, známe ako statíny).
Pri užívaní statínu spolu s Nilemdom sa môže zvýšiť riziko ochorenia svalov. Ihneď informujte svojho lekára o akejkoľvek nevysvetliteľnej bolesti svalov, citlivosti alebo slabosti.
- bosentan (používa sa na liečbu ochorenia nazývaného pulmonárna arteriálna hypertenzia),
- fimasartan (používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a zlyhávania srdca),
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (používajú sa na liečbu hepatitídy typu C).

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, ak sa snažíte otehotnieť alebo ak si myslíte, že ste tehotná, pretože existuje možnosť, že môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, ihneď kontaktujte svojho lekára a prestaňte Nilemdo užívať.

- **Tehotenstvo**

Pred začatím liečby musíte potvrdiť, že nie ste tehotná a že používate účinnú antikoncepciu, ako vám odporučil lekár. Ak používate antikoncepčné tablety a máte hnačku alebo vraciate dlhšie ako 2 dni, musíte používať alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. prezervatívy, pesar) počas 7 dní po odznení príznakov.

Ak sa po začatí liečby Nilemdom rozhodnete, že chcete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi, pretože bude potrebné zmeniť vašu liečbu.

- **Dojčenie**

Ak dojčíte, neužívajte Nilemdo, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nilemdo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nilemdo obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Nilemdo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Tabletu prehltnite celú s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak užijete viac Nilemda, ako máte

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Nilemdo

Ak zistíte, že ste zabudli:

- užiť dávku počas dňa, užite vynechanú dávku a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase na nasledujúci deň.
- užiť dávku z predchádzajúceho dňa, užite tabletu v obvyklom čase a nenahrádzajte vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Nilemdo

Neprestaňte užívať Nilemdo bez súhlasu lekára, pretože hladina cholesterolu sa u vás môže znovu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať v nasledovných frekvenciách:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- znížený počet červených krviniek (anémia),
- zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi, dna,
- bolesť v ramenách, nohách alebo rukách,
- výsledky krvných testov poukazujúce na abnormality pečene.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- znížená hladina hemoglobínu (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík),
- zvýšenie kreatinínu a močovínového dusíka v krvi (laboratórne testy funkcie obličiek),
- znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie (meradlo fungovania obličiek).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nilemdo

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nilemdo obsahuje

- Liečivo je kyselina bempedoová. Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej.
- Ďalšie zložky sú:
 - laktóza, monohydrát (pozri koniec časti 2: „Nilemdo obsahuje laktózu a sodík“),
 - celulóza, mikrokryštalická (E460),
 - karboxymetylškrob A, sodná soľ (pozri koniec časti 2: „Nilemdo obsahuje laktózu a sodík“),
 - hydroxypropylcelulóza (E463),
 - stearát horečnatý (E470b),
 - oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551),
 - čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), makrogol/PEG (E1521).

Ako vyzerá Nilemdo a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú biele až takmer biele, oválne, s vyrazeným nápisom „180“ na jednej strane a „ESP“ na druhej strane. Rozmery tablety: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo sa dodáva v plastových/hliníkových blistroch v škatuliach po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v jednodávkových blistroch v škatuliach, obsahujúcich 10 × 1, 50 × 1 alebo 100 × 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mníchov
Nemecko

Výrobca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

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

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.