

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**



## 1. IME ZDRAVILA

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 180 mg filmsko obložena tableta vsebuje 28,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela do umazano bela, ovalna, filmsko obložena tableta približne velikosti 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm z vtisnjeno oznako „180“ na eni in „ESP“ na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nilemdo je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri odraslih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo:

- v kombinaciji s statinom ali statinom skupaj z drugim zdravljenjem za znižanje ravni lipidov pri bolnikih, pri katerih z največjim toleriranim odmerkom statina ni mogoče doseči ciljev LDL-C (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4), ali
- kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugim zdravljenjem za znižanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statina ali je statin pri njih kontraindiciran.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 180 mg filmsko obložena tableta zdravila Nilemdo na dan.

*Sočasno zdravljenje s simvastatinom*

Kadar se zdravilo Nilemdo daje sočasno s simvastatinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan (ali 40 mg na dan za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, pri katerih cilj zdravljenja ni bil dosežen z manjšimi odmerki in kadar pričakovane klinične koristi odtehtajo možna tveganja) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

*Posebne populacije*

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

### Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Na voljo je malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), študije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (end-stage renal disease – ESRD) na dializi pa niso bile izvedene. Pri dajanju zdravila Nilemdo tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nilemdo pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Filmsko obložene tablete se jemljejo peroralno s hrano ali brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba s simvastatinom > 40 mg na dan (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Potencialno tveganje za miopatijo pri sočasni uporabi statinov

Bempeidojska kislina poveča plazemske koncentracije statinov (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nilemdo kot dodatno zdravljenje ob statinu, je treba spremljati neželene učinke, ki so povezani z uporabo velikih odmerkov statinov. Statini občasno povzročajo miopatijo. V redkih primerih miopatija poteka kot rhabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje in je lahko smrtna. Vse bolnike, ki jemljejo zdravilo Nilemdo sočasno s statinom, je treba seznaniti s potencialnim povečanim tveganjem za miopatijo in jim povedati, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišično oslabeledost. Če se taki simptomi pojavijo pri zdravljenju bolnika z zdravilom Nilemdo in statinom, je treba ob natančnem spremljanju ravni lipidov in neželenih učinkov razmisliti o zmanjšanju največjega dovoljenega odmerka istega statina ali o alternativnem statinu oziroma o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nilemdo in uvedbi alternativnega zdravljenja za znižanje ravni lipidov. Če je miopatija potrjena z ravnjo kreatin fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN), je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Nilemdo in katerim koli statinom, ki ga je bolnik jemal sočasno.

Redko so poročali o miozitisu z ravnjo CPK več kot 10-krat nad ZMN pri sočasnem zdravljenju z bempeidojsko kislino in simvastatinom v odmerku 40 mg. Pri zdravljenju z zdravilom Nilemdo se odmerki simvastatina, ki presegajo 40 mg, ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

### Povečana koncentracija sečne kisline v serumu

Bempejojska kislina lahko zviša raven sečne kisline v serumu zaradi zaviranja ledvičnega tubularnega OAT2 in lahko pri bolnikih z anamnezo protina ali nagnjenostjo k protinu povzroči ali poslabša hiperurikemijo in pospeši protin (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi hiperurikemija s simptomi protina, je treba zdravljenje z zdravilom Nilemdo prekiniti.

### Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V kliničnih preskušanjih z bempejojsko kislino so poročali o porastu jetrnih encimov alanin-aminotransferaza (ALT) in aspartat-aminotransferaza (AST) na več kot 3-kratno ZMN. Ta zvišanja so bila asimptomatična in niso bila povezana z zvišanjem  $\geq 2 \times$  ZMN bilirubina ali s holestazo ter so se pri nadaljevanju zdravljenja ali po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti. Ob začetku zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Nilemdo je treba prekiniti, če zvišanje ravni transaminaz na  $\geq 3$ -kratno ZMN vztraja (glejte poglavje 4.8).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno kot eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je z bempejojsko kislino malo izkušenj, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi pa študij z bempejojsko kislino niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Pri dajanju zdravila Nilemdo tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov.

### Okvara jeter

Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter.

### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, je treba svetovati, naj pred prenehanjem uporabe kontracepcije prenehajo jemati zdravilo Nilemdo.

### Pomožne snovi

Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 180 mg filmsko obloženo tableto (dnevni odmerek), kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinki drugih zdravil na bempejojsko kislino

#### *S prenašalci posredovano medsebojno delovanje zdravil*

Študije interakcij zdravil *in vitro* kažejo, da bempejojska kislina ter tudi njen aktivni presnovek in glukuronidna oblika niso substrati splošno znanih prenašalcev zdravil, razen glukuronida bempejojske kisline, ki je substrat OAT3.

#### *Probenecid*

Probenecid, zaviralec konjugacije glukuronida, so proučevali za oceno možnega učinka teh zaviralcev na farmakokinetiko bempejojske kisline. Uporaba bempejojske kisline v odmerku 180 mg s probenecidom v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 1,7-kratno povečanje površine pod

krivuljo (AUC) bempedojske kisline in 1,9-kratno povečanje AUC aktivnega presnovka bempedojske kisline (ESP15228). Ta zvišanja niso klinično pomembna in ne vplivajo na priporočila za odmerjanje.

### Učinki bempedojske kisline na druga zdravila

#### *Statini*

V kliničnih preskušanjih so ocenili farmakokinetične interakcije med odmerkom 180 mg bempedojske kisline in 40 mg simvastatina, 80 mg atorvastatina, 80 mg pravastatina in 40 mg rosuvastatina. Uporaba enkratnega odmerka 40 mg simvastatina s 180 mg bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini. Opazili so 1,4-kratno do 1,5-kratno povečanje vrednosti AUC atorvastatina, pravastatina in rosuvastatina (danih v enkratnih odmerkih) in/ali njihovih glavnih presnovkov pri sočasni uporabi 180 mg bempedojske kisline. Večja povečanja so opazili pri sočasnem dajanju teh statinov z nadterapevtskim odmerkom 240 mg bempedojske kisline (glejte poglavje 4.4).

#### *S prenašalci posredovano medsebojno delovanje zdravil*

Bempedojska kislina in njen glukuronid šibko zavirata OATP1B1 in OATP1B3 pri klinično pomembnih koncentracijah. Sočasna uporaba bempedojske kisline z zdravili, ki so substrati OATP1B1 ali OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir in statini, kot so atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin in simvastatin [glejte poglavje 4.4]), lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil.

Bempedojska kislina zavira OAT2 *in vitro*, kar je lahko mehanizem, ki povzroči manjša zvišanja ravni serumskega kreatinina in sečne kisline (glejte poglavje 4.8). Zaviranje OAT2 z bempedojsko kislino potencialno lahko poveča tudi plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati OAT2. Bempedojska kislina lahko šibko zavira tudi OAT3 pri klinično pomembnih koncentracijah.

#### *Ezetimib*

Vrednosti AUC in  $C_{max}$  celokupnega ezetimiba (ezetimib in njegova glukuronidna oblika) in ezetimib-glukuronida sta se pri uporabi enkratnega odmerka ezetimiba z bempedojsko kislino v stanju dinamičnega ravnovesja zvišali za približno 1,6-krat oziroma 1,8-krat. To zvišanje je verjetno posledica zaviranja OATP1B1 z bempedojsko kislino, kar povzroči zmanjšan privzem v jetra in posledično zmanjšano izločanje ezetimib-glukuronida. Zvišanje vrednosti AUC in  $C_{max}$  za ezetimib je bilo manjše od 20 %. Ta zvišanja niso klinično pomembna in ne vplivajo na priporočila za odmerjanje.

#### *Druge proučevane interakcije*

Bempedojska kislina ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko metformina ali na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zdravilo Nilemdo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi bempedojske kisline pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije z bempedojsko kislino na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ker bempedojska kislina zmanjšuje sintezo holesterola in morda tudi sintezo drugih derivatov holesterola, potrebnih za normalen razvoj ploda, lahko zdravilo Nilemdo škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Jemanje zdravila Nilemdo je treba prekiniti pred zanositvijo ali takoj po ugotovitvi nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

## Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

## Dojenje

Ni znano, ali se bempedojska kislina/njeni presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov ženske, ki jemljejo zdravilo Nilemdo, ne smejo dojiti. Zdravilo Nilemdo je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

## Plodnost

Podatki o učinku zdravila Nilemdo na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Na podlagi študij na živalih se ne pričakuje, da bi zdravilo Nilemdo vplivalo na sposobnost razmnoževanja ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Nilemdo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil bempedojske kisline so proučevali v štirih kontroliranih kliničnih študijah faze 3 (N = 3.621), ki so vključevale bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli največji tolerirani odmerek statinov (2 študiji; n = 3.008), in bolnike, ki niso prejeli statinov ali so prejeli majhen odmerek statinov (2 študiji; n = 613). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bempedojski kislini med ključnimi preskušnji, so bili hiperurikemija (3,8 %), bolečine v okončinah (3,1 %) in anemija (2,5 %). Več bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, kot bolnikov, ki so prejeli placebo, je prekinilo zdravljenje zaradi mišičnih krčev (0,7 % v primerjavi z 0,3 %), diareje (0,5 % v primerjavi z < 0,1 %), bolečin v okončinah (0,4 % v primerjavi z 0) in navzee (0,3 % v primerjavi z 0,2 %), vendar pa razlike med bempedojsko kislino in placebom niso bile statistično značilne.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z bempedojsko kislino, so prikazani po organskih sistemih in pogostosti v preglednici 1.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

## Preglednica 1: Neželeni učinki

| Organski sistem                                       | Neželeni učinki                            | Kategorije pogostnosti |
|---|--|------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | anemija                                    | pogosti                |
|   | znižana raven hemoglobina                  | občasni                |
| Presnovne in prehranske motnje                        | protin                                     | pogosti                |
|   | hiperurikemija <sup>a</sup>                | pogosti                |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                 | zvišana raven aspartat-aminotransferaze    | pogosti                |
|   | zvišana raven alanin-aminotransferaze      | občasni                |
|   | zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter | občasni                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | bolečine v okončinah                       | pogosti                |
| Bolezni sečil   | zvišana raven kreatinina v krvi            | občasni                |
|   | zvišana raven sečnine v krvi               | občasni                |
|   | zmanjšana hitrost glomerularne filtracije  | občasni                |

a. Hiperurikemija vključuje hiperurikemijo in zvišano raven sečne kisline v krvi.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Zvišane vrednosti jetrnih encimov*

Pri bempedojski kislini so poročali o zvišanju ravni serumskih transaminaz (AST in/ali ALT). V kontroliranih kliničnih študijah je bila incidenca zvišanja ( $\geq 3 \times \text{ZMN}$ ) vrednosti jetrnih transaminaz 0,7 % pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 0,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Te zvišane vrednosti transaminaz niso bile povezane z drugimi dokazi za nepravilno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).

#### *Povečana koncentracija sečne kisline v serumu*

Povečane koncentracije sečne kisline v serumu, ki bile ugotovljene v kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino, so morda povezane z zaviranjem ledvičnega tubularnega OAT2 (glejte poglavje 4.5). V združenih, s placebom kontroliranih preskušanjih z bempedojsko kislino so v 12. tednu opazili povprečno zvišanje ravni sečne kisline za 0,8 mg/dl (47,6 mikromola/l) v primerjavi z izhodišnim stanjem. Zvišana raven sečne kisline v serumu se je običajno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnila na izhodiščno raven. O protinu so poročali pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). V obeh skupinah zdravljenja je bilo pri bolnikih, ki so poročali o protinu, verjetneje, da imajo anamnezo protina in/ali izhodiščne vrednosti sečne kisline nad zgornjo mejo normalnih vrednosti.

#### *Učinki na kreatinin v serumu in sečninski dušik v krvi*

Za bempedojsko kislino je bilo dokazano, da zvišuje ravni kreatinina v serumu in sečninskega dušika v krvi (SDK). V združenih, s placebom kontroliranih preskušanjih z bempedojsko kislino so v 12. tednu opazili povprečno zvišanje ravni kreatinina v serumu za 0,05 mg/dl (4,4 mikromola/l) in povprečno zvišanje SDK za 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) v primerjavi z izhodišnim stanjem. Zvišane ravni kreatinina v serumu in SDK so se običajno pojavile v prvih 4 tednih zdravljenja, ostale stabilne in se po prenehanju zdravljenja vrstile na izhodiščno raven.

Opažena zvišanja ravni kreatinina v serumu so lahko povezana z zaviranjem od OAT2 odvisnega ledvičnega tubularnega izločanja kreatinina, ki ga povzroči bempedojska kislina (glejte poglavje 4.5) in ki predstavlja interakcijo zdravilu endogenega substrata, za katero se zdi, da ne kaže na poslabšanje

delovanja ledvic. Ta učinek je treba upoštevati pri razlagi sprememb ocenjenega očistka kreatinina pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Nilemdo, zlasti pri tistih z zdravstvenim stanjem, ki zahteva spremljanje ocenjenega očistka kreatinina, oziroma tistih, ki jemljejo zdravila, ki zahtevajo tako spremljanje.

#### *Znižane vrednosti hemoglobina*

V kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino so opazili znižanje vrednosti hemoglobina. V združenih, s placebom kontroliranih preskušanjih so opazili znižane vrednosti hemoglobina glede na izhodiščne vrednosti za  $\geq 20$  g/l in nižje koncentracije od spodnje meje normale (SMN) pri 4,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Znižanje vrednosti hemoglobina za več kot 50 g/l in na manj kot SMN so opazili pri podobnem odstotku bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in skupini, ki je prejela placebo (0,2 % v primerjavi z 0,2 %). Znižanje vrednosti hemoglobina se je običajno pojavilo v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnilo na izhodiščno raven. Pri bolnikih, ki so imeli na začetku normalne vrednosti hemoglobina, so bile vrednosti hemoglobina med zdravljenjem pod SMN pri 1,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 0,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. O anemiji so poročali pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 1,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Starejša populacija

Med 3.621 bolniki, zdravljenimi z bempedojsko kislino v študijah, kontroliranih s placebom, je bilo 2.098 (58 %) starejših od 65 let. Na splošno med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili razlik v varnosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih so dajali odmerke do 240 mg/dan (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka), vendar ni dokazov o toksičnosti, ki bi zahtevala omejitev odmerka.

V študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov pri izpostavljenostih, ki so bile do 14-krat večje kot pri bolnikih, zdravljenih z bempedojsko kislino v odmerku 180 mg enkrat na dan.

Za preveliko odmerjanje zdravila Nilemdo ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; oznaka ATC: C10AX15



## Mehanizem delovanja

Bempedojska kislina je zaviralec adenozin-trifosfat-citrat-liaze (ACL), ki znižuje holesterol iz lipoproteinov nizke gostote (LDL-C) z zaviranjem sinteze holesterola v jetrih. ACL je encim, ki je pred reduktazo 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A (HMG-CoA) na biosintetski poti holesterola. Bempedojska kislina zahteva aktivacijo koencima A (CoA) s sintetazo 1 zelo dolgoverižnega acil-CoA (ACSVL1) v ETC-1002-CoA. ACSVL1 je izražen predvsem v jetrih in ne v skeletnih mišicah. Zaviranje ACL s pomočjo ETC-1002-CoA zmanjša sintezo holesterola v jetrih in zniža raven LDL-C v krvi s povečanjem aktivnosti receptorjev za lipoproteine z nizko gostoto. Poleg tega zaviranje ACL z ETC-1002-CoA sočasno zavre jetrno biosintezo maščobnih kislin.

## Farmakodinamični učinki

Uporaba bempedojske kisline samostojno in skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov zniža LDL-C, holesterol, ki ne izvira iz lipoproteinov visoke gostote (ne-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) in skupni holesterol (TC) pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo.

Ker je pri bolnikih s sladkorno boleznijo večje tveganje za aterosklerotično srčno-žilno bolezen, so v klinična preskušanja bempedojske kisline vključevali bolnike s sladkorno boleznijo. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo so opazili nižje ravni HbA1c v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (v povprečju 0,2 %). Pri bolnikih, ki niso imeli sladkorne bolezni, niso opazili razlike v HbA1c med tistimi, ki so prejeli bempedojsko kislino, in tistimi, ki so prejeli placebo, in tudi razlik v stopnjah hipoglikemije ni bilo.

### *Elektrofiziologija srca*

Pri odmerku 240 mg (1,3-kratnik priporočenega odmerka) bempedojska kislina ne podaljša intervala QT v klinično pomembnem obsegu.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinek zdravila Nilemdo na srčno-žilno obolevnost in smrtnost še ni ugotovljen.

Učinkovitost zdravila Nilemdo so proučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so vključevala 3.623 odraslih bolnikov s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, pri čemer je bilo 2.425 bolnikov randomiziranih na prejetje bempedojske kisline. Vsi bolniki so prejeli po 180 mg bempedojske kisline ali placebo peroralno enkrat na dan. V dveh preskušanjih so bolniki prejeli osnovno zdravljenje za spreminjanje ravni serumskih lipidov z največjim toleriranim odmerkom statina ter drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov ali brez njih. Dve preskušnji sta bili opravljene pri bolnikih z dokumentirano intoleranco na statine. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh preskušanjih faze 3 je bilo povprečno odstotno znižanje LDL-C v 12. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

### *Kombinirano zdravljenje s statini*

Študija 1002-047 je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano 52-tedensko preskušanje pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo. Učinkovitost zdravila Nilemdo je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 779 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 522) bodisi placebo (n = 257) kot dodatek k zdravljenju z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov. Zdravljenje z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov je bilo opredeljeno kot največji tolerirani odmerek statinov (vključno z jemanjem statinov drugače kot z dnevnim odmerkanjem ter v ničnih ali zelo majhnih odmerkih) samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov. Bolniki, ki so prejeli 40 mg ali več simvastatina na dan, so bili izključeni iz preskušanja.

Skupna povprečna starost ob izhodišču je bila 64 let (razpon: 28 do 91 let), 51 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 36 % je bilo žensk, 94 % belcev, 5 % črncev in 1 % Azijcev. Srednja izhodiščna vrednost LDL-C je bila 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). V času randomizacije je 91 % bolnikov prejelo zdravljenje s statini, 53 % bolnikov pa zelo intenzivno zdravljenje s statini. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC.

Študija 1002-040 je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano 52-tedensko preskušanje, s katerim sta se ocenjevali varnost in učinkovitost bempedojske kisline pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo. Učinkovitost zdravila Nilemdo je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 2.230 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli bodisi bempedojsko kislino ( $n = 1.488$ ) bodisi placebo ( $n = 742$ ) kot dodatek k zdravljenju z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov. Zdravljenje z največjim toleriranim odmerkom zdravil za zniževanje ravni serumskih lipidov je bilo opredeljeno kot največji tolerirani odmerek statinov (vključno z jemanjem statinov drugače kot z dnevnim odmerjanjem in z jemanjem v zelo majhnih odmerkih) samostojno ali sočasno z drugimi zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov. Bolniki, ki so prejeli 40 mg ali več simvastatina na dan, in bolniki, ki so prejeli zaviralce PCSK9, so bili izključeni iz preskušanja.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 66 let (razpon: od 24 do 88 let), 61 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 27 % je bilo žensk, 96 % belcev, 3 % črncev in 1 % Azijcev. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). V času randomizacije so vsi bolniki prejeli zdravljenje s statini, 50 % bolnikov pa zelo intenzivno zdravljenje s statini. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). V 12. tednu je vrednosti LDL-C  $< 70$  mg/dl ( $< 1,81$  mmol/l) dosegel značilno večji delež bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, kot v skupini, ki je prejela placebo (32 % v primerjavi z 9 %,  $p < 0,001$ ); bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2. Učinki zdravljenja z zdravilom Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo – povprečni odstotek spremembe od izhodišča do 12. tedna**

|                           | Študija 1002-047<br>(N = 779) |                    | Študija 1002-040<br>(N = 2.230) |                    |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                           | Nilemdo<br>n = 522            | Placebo<br>n = 257 | Nilemdo<br>n = 1.488            | Placebo<br>n = 742 |
| LDL-C <sup>a</sup> , n    | 498                           | 253                | 1.488                           | 742                |
| Povprečje LS              | -15,1                         | 2,4                | -16,5                           | 1,6                |
| ne-HDL-C <sup>a</sup> , n | 498                           | 253                | 1.488                           | 742                |
| Povprečje LS              | -10,8                         | 2,3                | -11,9                           | 1,5                |
| apo B <sup>a</sup> , n    | 479                           | 245                | 1.485                           | 736                |
| Povprečje LS              | -9,3                          | 3,7                | -8,6                            | 3,3                |
| TC <sup>a</sup> , n       | 499                           | 253                | 1.488                           | 742                |
| Povprečje LS              | -9,9                          | 1,3                | -10,3                           | 0,8                |

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

Osnovni statin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin in lovastatin.

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

a. Odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti je bil analiziran z analizo kovariance (ANCOVA), pri čemer so bili faktorji stratumi zdravljenja in randomizacije, kovarianta pa je bil izhodiščni parameter lipidov.

*Bolniki, ki ne prenašajo statinov*

Študija 1002-048 je bila 12-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje, s katerim so ocenili učinkovitost zdravila Nilemdo pri zniževanju LDL-C v primerjavi s placebom, ko je bilo dodano ezetimibu pri bolnikih z zvišanim LDL-C, ki so imeli anamnezo intolerance na statine in niso mogli prenašati več kot najmanjšega odobrenega začetnega odmerka statina. V preskušanje je bilo vključenih 269 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so 12 tednov prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 181) bodisi placebo (n = 88) kot dodatek k 10 mg ezetimiba na dan.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 64 let (razpon: od 30 do 86 let), 55 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 61 % je bilo žensk, 89 % belcev, 8 % črncev, 2 % Azijcev in 1 % drugih. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). V času randomizacije se je 33 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo, zdravilo s statini v odmerkih, ki so bili enaki najmanjšim odobrenim odmerkom ali manjši od njih. Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 3).

Študija 1002-046 je bila 24-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje, s katerim so ocenjevali učinkovitost zdravila Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih z zvišanim LDL-C, ki niso prenašali statinov oziroma niso mogli prenašati dveh ali več vrst statinov, pri čemer je bil eden uporabljen v najmanjšem odmerku. Bolniki, ki so lahko prenašali odmerek statina, manjši od odobrenega začetnega odmerka, so lahko med študijo ohranili ta odmerek. Učinkovitost bempedojske kisline je bila ocenjena v 12. tednu. V preskušanje je bilo vključenih 345 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so 24 tednov prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 234) bodisi placebo (n = 111). V času randomizacije je 8 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prejelo zdravljenje z odmerki statinov, ki so bili manjši od najmanjših odobrenih odmerkov, 36 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pa je prejelo druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, ki niso vsebovala statinov.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 65 let (razpon: 26 do 88 let), 58 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 56 % je bilo žensk, 89 % belcev, 8 % črncev, 2 % Azijcev in 1 % drugih. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedojska kislina je značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Bempedojska kislina je značilno znižala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 3).

#### Zdravljenje brez zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov

V študiji 1002-046 133 bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 67 bolnikov, ki so prejeli placebo, ni prejelo osnovnega zdravljenja z zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov. V tej podskupini je bempedojska kislina značilno znižala LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom. Razlika v povprečnem odstotku spremembe LDL-C med bempedojsko kislino in placebom od izhodišča do 12. tedna je bila  $-22,1\%$  (IZ:  $-26,8\%$ ,  $-17,4\%$ ;  $p < 0,001$ ).

### Preglednica 3. Učinki zdravljenja z zdravilom Nilemdo v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov – povprečni odstotek spremembe od izhodišča do 12. tedna

|                           | Študija 1002-048<br>(N = 269) |                   | Študija 1002-046<br>(N = 345) |                    |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|
|                           | Nilemdo<br>n = 181            | Placebo<br>n = 88 | Nilemdo<br>n = 234            | Placebo<br>n = 111 |
| LDL-C <sup>a</sup> , n    | 175                           | 82                | 224                           | 107                |
| Povprečje LS              | -23,5                         | 5,0               | -22,6                         | -1,2               |
| ne-HDL-C <sup>a</sup> , n | 175                           | 82                | 224                           | 107                |
| Povprečje LS              | -18,4                         | 5,2               | -18,1                         | -0,1               |
| apo B <sup>a</sup> , n    | 174                           | 81                | 218                           | 104                |
| Povprečje LS              | -14,6                         | 4,7               | -14,7                         | 0,3                |
| TC <sup>a</sup> , n       | 176                           | 82                | 224                           | 107                |
| Povprečje LS              | -15,1                         | 2,9               | -15,4                         | -0,6               |

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

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

Osnovni statin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin.

a. Odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti je bil analiziran z analizo kovariance (ANCOVA), pri čemer so bili faktorji stratumi zdravljenja in randomizacije, kovarianta pa je bil izhodiščni parameter lipidov.

Pri vseh štirih preskušanjih so največje učinke znižanja LDL-C opazili že v 4. tednu, učinkovitost pa se je ohranila skozi celotno obdobje preskušanj. Ti rezultati so bili skladni pri vseh podskupinah, ki so jih proučevali v vsakem preskušanju, vključno s starostjo, spolom, raso, etničnim poreklom, regijo, anamnezo sladkorne bolezni, izhodiščnim LDL-C, indeksom telesne mase (ITM), statusom HeFH in osnovnimi zdravljenji.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z bempedojsko kislino za pediatrično populacijo v starosti od 4 leta do manj kot 18 let za zdravljenje zvišanega holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Farmakokinetični podatki kažejo, da se bempedojska kislina, kadar se daje v obliki 180 mg tablet zdravila Nilemdo, absorbira z medianim časom do največje koncentracije 3,5 ure. Farmakokinetični parametri bempedojske kisline so predstavljeni kot povprečna vrednost [standardni odklon (SD)], če ni drugače navedeno. Bempedojska kislina se lahko smatra za predzdravilo, ki se z ACSVL1 znotrajcelično aktivira v ETC-1002-CoA. Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih odmerkih pri bolnikih s hiperholesterolemijo sta bili 24,8 (6,9) mikrograma/ml oziroma 348 (120) mikrogramov·h/ml. Farmakokinetika bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja

je bila običajno linearna v razponu odmerkov od 120 mg do 220 mg. Po ponavljajočih se priporočenih odmerkih ni bilo časovno odvisnih sprememb farmakokinetike bempedojske kisline, dinamično ravnovesje bempedojske kisline pa je bilo doseženo po 7 dneh. Povprečna stopnja akumulacije bempedojske kisline je bila približno 2,3-kratna.

Sočasno jemanje 180 mg tablet zdravila Nilemdo s hrano ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost bempedojske kisline. Hrana upočasni hitrost absorpcije bempedojske kisline; konstanta hitrosti absorpcije s hrano je 0,32/h.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve bempedojske kisline (V/F) je bil 18 l. Vezava bempedojske kisline na plazemske beljakovine je bila 99,3-%, vezava njenega glukuronida 98,8-%, vezava njenega aktivnega presnovka ESP15228 pa 99,2-%. Bempedojska kislina se ne porazdeljuje v rdeče krvne celice.

### Biotransformacija

Študije presnovnih interakcij *in vitro* kažejo, da se bempedojska kislina ter njen aktivni presnovek in glukuronidne oblike ne presnavljajo in ne zavirajo ali spodbujajo encimov citokromov P450.

Primarna pot izločanja bempedojske kisline je prek presnove do acil glukuronida. Bempedojska kislina se tudi reverzibilno pretvori v aktivni presnovek (ESP15228) na podlagi aktivnosti aldo-keto reduktaze, ugotovljene *in vitro* v človeških jetrih. Povprečno razmerje med AUC presnovka in matičnega zdravila v plazmi za ESP15228 po ponavljajočih se odmerkih je bilo 18 % in je ostalo konstantno skozi čas. Obe spojini se *in vitro* z UGT2B7 pretvorita v neaktivne glukuronidne konjugate. Bempedojska kislina, ESP15228 in njune konjugirane oblike so bile odkrite v plazmi, pri čemer je bempedojska kislina predstavljala večino (46 %) vrednosti  $AUC_{0-48\text{ h}}$ , sledil ji je glukuronid bempedojske kisline (30 %). ESP15228 je predstavljal 10 %, njegov glukuronid pa 11 % vrednosti plazemske  $AUC_{0-48\text{ h}}$ .

$C_{\max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC ekvipotentnega aktivnega presnovka (ESP15228) bempedojske kisline sta bila pri bolnikih s hiperholesterolemijo 3,0 (1,4) mikrograma/ml oziroma 54,1 (26,4) mikrograma·h/ml. ESP15228 je verjetno malo prispeval k skupni klinični aktivnosti bempedojske kisline na podlagi sistemske izpostavljenosti in farmakokinetičnih lastnosti.

## Izločanje

Očistek bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F), določen s populacijsko FK analizo bolnikov s hiperholesterolemijo, je bil po odmerjanju enkrat na dan 12,1 ml/min; ledvični očistek nespremenjene bempedojske kisline pa je predstavljal manj kot 2 % celotnega očistka. Povprečni razpolovni čas (SD) bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri ljudeh 19 (10) ur.

Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg bempedojske kisline (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka) se je 62,1 % celotnega odmerka (bempedojska kislina in njeni presnovki) izločilo v urinu, predvsem kot acil-glukuronidni konjugat bempedojske kisline, 25,4 % pa v blatu. Manj kot 5 % odmerka se je skupaj v blatu in urinu izločilo kot nespremenjena bempedojska kislina.

## Posebne populacije

### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika bempedojske kisline je bila ocenjena s populacijsko FK analizo, opravljeno na združenih podatkih iz vseh kliničnih preskušanj (n = 2.261) za oceno vpliva delovanja ledvic na AUC bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja, in v farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Povprečne izpostavljenosti bempedojski kislini so bile pri bolnikih z blago okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic višje za 1,4-krat (90-% PI: 1,3, 1,4), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic pa za 1,9-krat (90-% PI: 1,7, 2,0) (glejte poglavje 4.4).

Na voljo so omejeni podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic; v študiji z enkratnim odmerkom se je vrednost AUC bempedojske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) povečala za 2,4-krat (n = 5) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Klinične študije bempedojske kisline niso vključevale bolnikov z ESRD na dializi (glejte poglavje 4.4).

### *Okvara jeter*

Farmakokinetiko bempedojske kisline in njenega presnovka (ESP15228) so proučevali pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali z blago oziroma zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) po enkratnem odmerku (n = 8/skupino). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter sta se povprečna vrednost C<sub>max</sub> in AUC bempedojske kisline pri bolnikih z blago okvaro jeter zmanjšali za 11 % oziroma 22 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa za 14 % oziroma 16 %. Pričakuje se, da to ne bo zmanjšalo učinkovitosti. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati.

Bempedojske kisline niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

### *Druge posebne populacije*

Na farmakokinetiko bempedojske kisline niso vplivali starost, spol ali rasa. Telesna masa je bila statistično značilna kovarianta. Najnižji kvartil telesne mase (< 73 kg) je bil povezan s približno 30 % večjo izpostavljenostjo. Povečanje izpostavljenosti ni bilo klinično pomembno in ni priporočil za prilagajanje glede na telesno maso.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Standardni nabor študij genotoksičnosti ni ugotovil mutagenega ali klastogenega potenciala bempedojske kisline. V študijah karcinogenosti v celotni življenjski dobi pri glodavcih je bempedojska kislina povečala pojavnost hepatoceličnih in ščitničnih folikularnih tumorjev pri podganjih samcih in hepatoceličnih tumorjev pri mišjih samcih. Ker gre za pogoste tumorje, ugotovljene v bioloških testih v celotni življenjski dobi pri glodavcih, in je mehanizem tumorogeneze posledica aktivacije PPAR alfa, ki je specifičen za glodavce, se ti tumorji ne štejejo kot tveganje za človeka.

Povečana masa jeter in hepatocelična hipertrofija pri  $\geq 30$  mg/kg/dan oz. 4-krat večji izpostavljenosti kot pri ljudeh pri 180 mg sta bili ugotovljeni samo pri podganah in sta bili delno odpravljene po enomesečnem okrevanju. Pri toleriranih odmerkih so pri obeh živalskih vrstah opazili reverzibilne, neškodljive spremembe laboratorijskih parametrov, ki so značilni za te učinke na jetrih, znižanje vrednosti parametrov rdečih krvnih celic in koagulacije ter zvišanje ravni sečninskega dušika in kreatinina. V kroničnih študijah je NOAEL za neželeni odziv znašal pri podganah 10 mg/kg/dan, pri opicah pa 60 mg/kg/dan in je bil pri podganah povezan z manjšo izpostavljenostjo kot pri ljudeh, pri opicah pa s 15-kratnikom izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg.

Pri brejih samicah kuncev bempedojska kislina v odmerkih do 80 mg/kg/dan oz. 12-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg ni bila teratogena ali toksična za zarodke ali plodove. Pri brejih podganah, ki so med organogenezo prejemale bempedojsko kislino v odmerkih po 10, 30 in 60 mg/kg/dan, sta se pri  $\geq 30$  mg/kg/dan oz. 4-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg zmanjšala število viabilnih plodov in telesna masa plodov. Pri vseh odmerkih so opazili povečano pojavnost skeletnih okvar plodu (upognjene lopatice in rebra) pri izpostavljenosti, manjši od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri brejih podganah, ki so v celotnem obdobju brejosti in laktacije prejemale bempedojsko kislino v odmerkih 5, 10, 20 in 30 mg/kg/dan, so pri  $\geq 20$  mg/kg/dan opazili neželene učinke pri materah, pri  $\geq 10$  mg/kg/dan pa zmanjšanje števila živih mladičev in preživetja mladičev, učinke na rast mladičev, učenje in spomin, pri čemer je izpostavljenost mater pri 10 mg/kg/dan manjša od izpostavljenosti ljudi pri 180 mg.

Podatki o učinku zdravila Nilemdo na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Dajanje bempedojske kisline podganjim samcem in samicam pred parjenjem ter samicam do 7. dneva brejosti je pri  $\geq 30$  mg/kg/dan povzročilo spremembe v estrusnem ciklusu, zmanjšanje števila rumenih telesc in ugneditev; pri 60 mg/kg/dan pa ni bilo vpliva na plodnost samcev ali samic oz. parametre sperme (ta odmerka ustrezata 4-kratni oziroma 9-kratni sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
magnezijev stearat (E470b)  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)

#### Filmska obloga

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203)  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol/PEG (E1521)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC)/aluminija.

Velikosti pakiranja: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Perforirani enoodmerni pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC)/aluminija.

Velikosti pakiranja: 10 × 1, 50 × 1 ali 100 × 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/20/1425/001 - 011

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. april 2020

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete  
bempedojska kislina

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
10 filmsko obloženih tablet  
14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet  
10 × 1 filmsko obložena tableta  
50 × 1 filmsko obložena tableta  
100 × 1 filmsko obložena tableta

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1425/001 10 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/007 14 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/002 28 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/003 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/008 84 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/004 90 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/005 98 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/006 100 filmsko obloženih tablet  
EU/1/20/1425/009 10 × 1 filmsko obložena tableta  
EU/1/20/1425/010 50 × 1 filmsko obložena tableta  
EU/1/20/1425/011 100 × 1 filmsko obložena tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nilemdo 180 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete  
bempedojska kislina

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi-Sankyo (logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Nilemdo 180 mg filmsko obložene tablete bempedojska kislina



#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Nilemdo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nilemdo
3. Kako jemati zdravilo Nilemdo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nilemdo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Nilemdo in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Nilemdo in kako deluje**

Nilemdo je zdravilo, ki znižuje raven „slabega“ holesterola (ki ga imenujemo tudi „LDL-holesterol“ in je vrsta maščobe) v krvi.

Nilemdo vsebuje učinkovino bempedojska kislina, ki je neaktivna, dokler ne vstopi v jetra, kjer se spremeni v aktivno obliko. Bempedojska kislina zmanjša proizvodnjo holesterola v jetrih in poveča odstranjevanje LDL-holesterola iz krvi z blokiranjem encima (ATP-citrat-liaze), ki je potreben za proizvodnjo holesterola.

##### **Za kaj se zdravilo Nilemdo uporablja**

Zdravilo Nilemdo se daje odraslim s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, ki povzročata visoko raven holesterola v krvi. Jemlje se poleg diete za zniževanje ravni holesterola.

Zdravilo Nilemdo se daje:

- če uporabljate statin (na primer simvastatin, pogosto uporabljano zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola) in ta ne znižuje LDL-holesterola v zadostni meri;
- samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, kadar statinov ne prenašate ali jih ne morete uporabljati.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nilemdo

### Ne jemljite zdravila Nilemdo:

- če ste alergični na bempedojsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči;
- če dojite;
- če jemljete več kot 40 mg simvastatina na dan (drugo zdravilo, ki se uporablja za zniževanje ravni holesterola).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nilemdo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- ste kdaj imeli protin;
- če imate hude težave z ledvicami;
- če imate hude težave z jetri.

Preden začnete jemati zdravilo Nilemdo, bo zdravnik morda opravil krvni test. Z njim preveri delovanje jeter.

### Otroci in mladostniki

Zdravila Nilemdo ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Nilemdo v tej starostni skupini ni bila proučena.

### Druga zdravila in zdravilo Nilemdo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti povejte zdravniku, če jemljete zdravilo (zdravila) s katero koli od naslednjih učinkovin:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (ki se uporabljajo za zniževanje ravni holesterola in so znani kot statini).  
Če hkrati jemljete statin in zdravilo Nilemdo, se lahko tveganje za nastanek mišičnih bolezni poveča. O vsaki nepojasneni bolečini, občutljivosti ali oslabeledosti mišic takoj obvestite zdravnika;
- bosentan (uporablja se za zdravljenje stanja, imenovanega pljučna arterijska hipertenzija);
- fimasartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja);
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (uporabljajo se za zdravljenje hepatitisa C).

### Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne jemljite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, saj obstaja možnost, da lahko škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, takoj pokličite zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Nilemdo.

#### • Nosečnost

Pred začetkom zdravljenja morate potrditi, da niste noseči in da uporabljate učinkovito kontracepcijo po nasvetu zdravnika. Če uporabljate kontracepcijske tablete in imate težave z drisko ali bruhanjem, ki trajajo več kot 2 dni, morate 7 dni po odpravi simptomov uporabljati drugo kontracepcijsko metodo (npr. kondom, diafragma).

Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Nilemdo odločite zanositi, obvestite zdravnika, ker bo treba zdravljenje spremeniti.

- **Dojenje**  
Ne jemljite zdravila Nilemdo, če dojite, ker ni znano, ali zdravilo Nilemdo prehaja v mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Nilemdo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **3. Kako jemati zdravilo Nilemdo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan.

Tableto pogoltnite celo s hrano ali med obroki.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nilemdo, kot bi smeli**

Takoj pokličite zdravnika ali farmacevta.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Nilemdo**

Če opazite, da ste pozabili:

- vzeti odmerek še isti dan, vzemite pozabljeni odmerek, naslednji odmerek pa naslednji dan ob rednem času;
- vzeti odmerek prejšnji dan, vzemite tableto ob rednem času in ne nadomeščajte pozabljenega odmerka.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Nilemdo**

Ne prenehajte jemati zdravila Nilemdo brez zdravnikovega dovoljenja, saj se vam lahko raven holesterola ponovno zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija);
- zvišane ravni sečne kisline v krvi, protin;
- bolečine v ramenih, nogah ali rokah;
- rezultati krvnega testa, ki kažejo na nepravilno delovanje jeter.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- znižanje vrednosti hemoglobina (beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik);
- zvišan kreatinin in sečninski dušik v krvi (laboratorijski testi delovanja ledvic);
- znižana hitrost glomerularne filtracije (merilo tega, kako dobro delujejo vaše ledvice).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Nilemdo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Nilemdo**

- Učinkovina je bempedojska kislina. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline.
- Druge sestavine zdravila so:
  - laktoza monohidrat (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij“);
  - mikrokristalna celuloza (E460);
  - natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nilemdo vsebuje laktozo in natrij“);
  - hidroksipropilceluloza (E463);
  - magnezijev stearat (E470b);
  - koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551);
  - delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), makrogol/PEG (E1521).

### **Izgled zdravila Nilemdo in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete so bele do umazano bele barve, ovalne, z vtisnjeno oznako „180“ na eni in „ESP“ na drugi strani. Velikost tablet: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Zdravilo Nilemdo je na voljo v plastičnih/aluminijskih pretisnih omotih v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v kartonskih škatlah s po 10 × 1, 50 × 1 ali 100 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Nemčija

**Proizvajalec**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.