

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**



## 1. NAZIV LIJEKA

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 180 mg sadrži 28,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do prljavobijela filmom obložena tableta ovalnog oblika od približno 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm s utisnutom oznakom „180” s jedne strane te „ESP” s druge.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Nilemdo indiciran je u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola uz maksimalnu podnošljivu dozu statina (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4), ili
- kao samostalan lijek ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Nilemdo jest jedna filmom obložena tableta od 180 mg jedanput dnevno.

#### *Istodobna terapija simvastatinom*

Kada se lijek Nilemdo uzima istodobno sa simvastatinom, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno (ili 40 mg dnevno za bolesnike s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija koji još nisu postigli terapijske ciljeve uz primjenu nižih doza i kada se očekuje da će koristi prevladati u odnosu na moguće rizike) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Posebne populacije*

##### Stariji bolesnici

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (koje se definira kao procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koji su na dijalizi primjena nije ispitana. Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nilemdo, može biti opravdano dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka (vidjeti dio 4.4).

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A ili B). Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Potrebno je razmotriti periodične pretrage funkcije jetre u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nilemdo u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Filmom obložena tableta uzima se kroz usta, uz hranu ili bez nje. Tabletu je potrebno progutati cijelu.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Istodobna primjena sa simvastatinom > 40 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Potencijalan rizik od miopatije uz istodobnu primjenu statina

Bempeoatna kiselina povećava koncentracije statina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Bolesnike koji uzimaju lijek Nilemdo kao dodatak terapiji statinom potrebno je pratiti zbog mogućih nuspojava koje su povezane s primjenom velikih doza statina. Statini povremeno uzrokuju miopatiju. U rijetkim slučajevima miopatija može poprimiti oblik rhabdomiolize s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega kao sekundarnim učinkom mioglobinurije te može uzrokovati smrt. Svi bolesnici koji uzimaju lijek Nilemdo uz terapiju statinom trebaju biti upoznati s potencijalnim povećanim rizikom od miopatije i potrebno im je reći da odmah prijave mišićnu bol, osjetljivost ili slabosti koje su nepoznatog uzroka. Ako se navedeni simptomi pojave tijekom terapije lijekom Nilemdo i statinom, potrebno je razmotriti primjenu niže maksimalne doze istog ili zamjenskog statina ili prekid terapije lijekom Nilemdo te uvođenje zamjenske terapije za smanjenje razine lipida uz pomno praćenje razina lipida i nuspojava lijeka. Ako se potvrdi miopatija na temelju razine kreatin fosfokinaze > 10× gornja granica normale (GGN), potrebno je odmah prekinuti terapiju lijekom Nilemdo i svakim statinom koji bolesnik istodobno uzima.

Rijetko je zabilježena pojava miozitisa uz razinu kreatin fosfokinaze > 10× GGN pri terapiji bempeoatnom kiselinom uz osnovnu terapiju simvastatinom od 40 mg. Uz lijek Nilemdo ne smiju se uzimati doze simvastatina veće od 40 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

### Povećana razina mokraćne kiseline u serumu

Bempedoatna kiselina može povećati razinu mokraćne kiseline u serumu zbog inhibicije bubrežnog tubularnog transportera OAT2 i može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju i dovesti do pojave gihta u bolesnika s anamnezom gihta ili predispozicijom za razvoj gihta (vidjeti dio 4.8). Liječenje lijekom Nilemdo potrebno je prekinuti u slučaju pojave hiperuricemije popraćene simptomima gihta.

### Povišene vrijednosti enzima jetre

U kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST)  $> 3 \times$  GGN. Navedene povišene vrijednosti bile su asimptomatske i nisu bile povezane s povišenim vrijednostima bilirubina  $\geq 2 \times$  GGN ili s kolestazom te su se vratile na početne vrijednosti uz nastavak terapije ili nakon prekida terapije. Kod uvođenja terapije potrebno je napraviti testove funkcije jetre. Liječenje lijekom Nilemdo potrebno je prekinuti u slučaju perzistirajućeg povećanja razine transaminaza  $> 3 \times$  GGN (vidjeti dio 4.8).

### Oštećenje funkcije bubrega

Postoje ograničeni podaci o upotrebi bempedoatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (definirano kao eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bolesnici s ESRD-om koji su na dijalizi nisu sudjelovali u ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nilemdo, može biti opravdano dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka.

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 5.2). Potrebno je razmotriti periodične pretrage funkcije jetre u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Bolesnicama je potrebno preporučiti da prestanu uzimati lijek Nilemdo prije prestanka primjene kontracepcije ako planiraju trudnoću.

### Pomoćne tvari

Nilemdo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj 180 mg filmom obloženoj tableti (dnevna doza), tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinci ostalih lijekova na bempedoatnu kiselinu

#### *Interakcije lijekova posredovane transporterima*

*In vitro* ispitivanja interakcija lijekova ukazuju na to da bempedoatna kiselina, njezin aktivni metabolit i glukuronidni oblik nisu supstrati transportera koji se obično promatraju, osim glukuronida bempedoatne kiseline koji je supstrat transportera OAT3.

### *Probenecid*

Ispitan je probenecid, inhibitor glukuronidacije kako bi se procijenio potencijalni učinak tih inhibitora na farmakokinetiku bempedoatne kiseline. Primjena bempedoatne kiseline u dozi od 180 mg s probenecidom u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je površinu ispod krivulje (AUC) bempedoatne kiseline 1,7 puta i AUC aktivnog metabolita bempedoatne kiseline (ESP15228) 1,9 puta. Ta povećanja nisu klinički značajna i ne utječu na preporuke o doziranju.

### Učinci bempedoatne kiseline na druge lijekove

#### *Statini*

Farmakokinetičke interakcije bempedoatne kiseline 180 mg i simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg i rosuvastatina 40 mg ispitane su u kliničkim ispitivanjima. Primjena jednokratne doze simvastatina 40 mg s bempedoatnom kiselinom 180 mg u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti simvastatinskoj kiselini. Primijećena su povećanja AUC-a od 1,4 do 1,5 puta za atorvastatin, pravastatin i rosuvastatin (primjenjivanih u jednokratnoj dozi) i/ili njihovih glavnih metabolita kada su davani istodobno s bempedoatnom kiselinom od 180 mg. Veća povećanja primijećena su kada su ti statini davani istodobno sa supraterepijskom dozom bempedoatne kiseline od 240 mg (vidjeti dio 4.4).

#### *Interakcije lijekova posredovane transporterima*

Bempedoatna kiselina i njezin glukuronid slabi su inhibitori transportera OATP1B1 i OATP1B3 u klinički relevantnim koncentracijama. Istodobna primjena bempedoatne kiseline i lijekova koji su supstrati transportera OATP1B1 ili OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir i statini kao što su atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin i simvastatin [vidjeti dio 4.4]) može dovesti do povećanih koncentracija tih lijekova u plazmi.

Bempedoatna kiselina inhibitor je transportera OAT2 *in vitro*, što bi mogao biti mehanizam koji je odgovoran za manja povećanja razina kreatinina i mokraćne kiseline u serumu (vidjeti dio 4.8). Inhibicija transportera OAT2 djelovanjem bempedoatne kiseline također bi mogla potencijalno povećati koncentracije lijekova koji su supstrati transportera OAT2 u plazmi. Bempedoatna kiselina mogla bi biti i slab inhibitor transportera OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama.

#### *Ezetimib*

Vrijednosti AUC-a i  $C_{max}$  ukupnog ezetimiba (ezetimib i njegov glukuronidni oblik) i glukuronida ezetimiba povećale su se približno 1,6 puta odnosno 1,8 puta kada je jednokratna doza ezetimiba primijenjena uz bempedoatnu kiselinu u stanju dinamičke ravnoteže. To je povećanje vjerojatno rezultat inhibicije transportera OATP1B1 djelovanjem bempedoatne kiseline, što dovodi do smanjenog unosa u jetru i posljedično do smanjene eliminacije glukuronida ezetimiba. Povećanja vrijednosti AUC-a i  $C_{max}$  za ezetimib bila su manja od 20 %. Ta povećanja nisu klinički značajna i ne utječu na preporuke o doziranju.

#### *Ostale ispitivane interakcije*

Bempedoatna kiselina nije utjecala na farmakokinetiku ili farmakodinamiku metformina ni na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Lijek Nilemdo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni bempedoatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja bempedoatne kiseline provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Budući da bempedoatna kiselina smanjuje sintezu kolesterola i moguće sintezu ostalih derivata kolesterola potrebnih za normalni razvoj fetusa, lijek Nilemdo mogao bi uzrokovati oštećenje ploda kada se daje trudnicama. Primjenu lijeka Nilemdo potrebno je prekinuti prije začeća ili čim se otkrije trudnoća (vidjeti dio 4.3).

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bempedoatna kiselina ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom na postojanje potencijala za ozbiljne nuspojave, žene koje uzimaju lijek Nilemdo ne smiju dojiti. Lijek Nilemdo je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima lijeka Nilemdo na plodnost u ljudi. Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne očekuje se da će lijek Nilemdo utjecati na reprodukciju ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nilemdo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil bempedoatne kiseline ispitivan je u 4 kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 (N = 3621), uključujući bolesnike s hiperkolesterolemijom uz maksimalnu podnošljivu dozu statina (2 ispitivanja; n = 3008) i bolesnike koji nisu liječeni statinima ili su liječeni malim dozama (2 ispitivanja; n = 613). Najčešće zabilježene nuspojave kod primjene bempedoatne kiseline tijekom pivotalnih ispitivanja bile su hiperuricemija (3,8 %), bolovi u ekstremitetima (3,1 %) i anemija (2,5 %). Više je bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu, u usporedbi s placebom, prekinulo liječenje zbog mišićnih spazama (0,7 % naspram 0,3 %), proljeva (0,5 % naspram < 0,1 %), bolova u ekstremitetima (0,4 % naspram 0) i mučnine (0,3 % naspram 0,2 %), iako razlike između bempedoatne kiseline i placeba nisu bile značajne.

#### Tablični popis nuspojava

Zabilježene nuspojave bempedoatne kiseline prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u tablici 1.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorije učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	često
	smanjena razina hemoglobina	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	giht	često
	hiperuricemija <sup>a</sup>	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena razina aspartat aminotransferaze	često
	povišena razina alanin aminotransferaze	manje često
	povišene vrijednosti u laboratorijskim pretragama funkcije jetre	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol ekstremitetima	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povišena razina kreatinina u krvi	manje često
	povišena razina ureje u krvi	manje često
	smanjena brzina glomerularne filtracije	manje često

a. Hiperuricemija uključuje hiperuricemiju i povećane razine mokraćne kiseline u krvi.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Povišena razina jetrenih enzima*

Zabilježeno je povećanje serumskih transaminaza (AST i/ili ALT) s bempedoatnom kiselinom. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija povećanja ( $\geq 3 \times$  GGN) razine jetrenih transaminaza bila je 0,7 % za bolesnike liječene bempedoatnom kiselinom i 0,3 % za one koji su primali placebo. Te povišene razine transaminaza nisu bile povezane s drugim dokazima narušene funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

#### *Povećana razina mokraćne kiseline u serumu*

Povećanja razine mokraćne kiseline u serumu zabilježena su u kliničkim ispitivanjima s bempedoatnom kiselinom, što je možda povezano s inhibicijom bubrežnog tubularnog transportera OAT2 (vidjeti dio 4.5). U objedinjenim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline, srednje vrijednosti povećanja koncentracije mokraćne kiseline od 0,8 mg/dl (47,6 mikromola/l) u usporedbi s početnom vrijednošću primijećeno je u 12. tjednu primjene bempedoatne kiseline. Povećanja razine mokraćne kiseline u serumu obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Giht je zabilježen u 1,4 % bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom i u 0,4 % bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). U obje je terapijske skupine u bolesnika koji su naveli pojavu gihta postojala veća vjerojatnost anamneze gihta i/ili početnih razina mokraćne kiseline iznad GGN-a.

### *Utjecaj na kreatinin u serumu i ureju u krvi*

Pokazalo se da bempedoatna kiselina povećava razinu kreatinina u serumu i ureje u krvi. U objedinjenim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, srednja vrijednost povećanja od 0,05 mg/dl (4,4 mikromola/l) kreatinina u serumu i srednja vrijednost povećanja od 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) ureje u krvi u usporedbi s početnom vrijednošću zabilježene su u 12. tjednu primjene bempedoatne kiseline. Povećanja razine kreatinina u serumu i ureje u krvi obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja, ostala su stabilna i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja.

Primijećena povećanja razine kreatinina u serumu mogla bi biti povezana s inhibicijom izlučivanja kreatinina ovisnog o bubrežnom tubularnom transporteru OAT2, koja je uzrokovana djelovanjem bempedoatne kiseline (vidjeti dio 4.5), što predstavlja interakciju lijeka i endogenog supstrata i čini se da ne pogoršava funkciju bubrega. Taj je učinak potrebno uzeti u obzir pri tumačenju promjena u procijenjenom klirensu kreatinina u bolesnika koji uzimaju lijek Nilemdo, osobito u bolesnika koji boluju od određenih bolesti ili koji dobivaju lijekove koji zahtijevaju praćenje procijenjenog klirensa kreatinina.

### *Smanjena razina hemoglobina*

U kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline zabilježeno je smanjenje razine hemoglobina. U objedinjenim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline smanjenje od početne vrijednosti razine hemoglobina za  $\geq 20$  g/l i < donje granice normale (DGN) zabilježeno je u 4,6 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu u usporedbi s 1,9 % bolesnika koji su primali placebo. Stopa smanjenja hemoglobina za više od 50 g/l i < DGN-a u skupinama koje su primale bempedoatnu kiselinu i placebo bila je slična (0,2 % naspram 0,2 %). Smanjenja razine hemoglobina obično su se javila unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Među bolesnicima koji su imali normalne vrijednosti hemoglobina na početku liječenja, u 1,4 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu i u 0,4 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, razine hemoglobina bile su ispod DGN-a tijekom liječenja. Anemija je zabilježena u 2,5 % bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom i u 1,6 % bolesnika koji su primali placebo.

### Starija populacija

Od 3621 bolesnika liječenog bempedoatnom kiselinom u placebom kontroliranim ispitivanjima, 2098 bolesnika (58 %) bilo je starije od 65 godina. Nisu primijećene sveukupne razlike u sigurnosti primjene lijeka između bolesnika starije i mlađe dobi.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#)

## **4.9 Predoziranje**

Doze do 240 mg dnevno (1,3 puta više od odobrene preporučene doze) primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima i nisu pronađeni dokazi o toksičnosti koja ograničava doziranje lijeka.

Nisu primijećeni štetni događaji u ispitivanjima u životinja pri izloženostima 14 puta većim od izloženosti u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom u dozi od 180 mg jedanput dnevno.

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje lijekom Nilemdo. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski i uvesti odgovarajuće potporne mjere prema potrebi.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide, drugi lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX15

#### Mehanizam djelovanja

Bempedoatna kiselina inhibitor je adenzin-trifosfat citrat liaze (ACL), a snižava kolesterol iz lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterol) inhibicijom sinteze kolesterola u jetri. ACL prethodi 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktazi (HMG-CoA reduktaza) u enzimskom putu biosinteze kolesterola. Bempedoatna kiselina zahtijeva aktivaciju koenzima A (CoA) za nastanak ETC-1002-CoA putem vrlo dugog lanca acil-koenzim A sintetaze 1 (ACSVL1). ACSVL1 se primarno eksprimira u jetri, a ne u koštanim mišićima. Inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do smanjene sinteze kolesterola u jetri i snižava LDL kolesterol u krvi povećanjem broja (*upregulation*) receptora lipoproteina niske gustoće. Nadalje, inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do istodobne supresije biosinteze masnih kiselina u jetri.

#### Farmakodinamički učinci

Primjena bempedoatne kiseline same i u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide snižava LDL kolesterol, kolesterol iz lipoproteina koji nije visoke gustoće (ne-HDL kolesterol), apolipoprotein B (apo B) i ukupni kolesterol u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom.

Budući da u bolesnika koji boluju od dijabetesa postoji povećan rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, klinička ispitivanja bempedoatne kiseline uključivala su i bolesnike s dijabetesom. U podskupini bolesnika koji boluju od dijabetesa primijećene su niže razine hemoglobina HbA1c u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (prosječno 0,2 %). U bolesnika koji ne boluju od dijabetesa nije primijećena razlika u razinama HbA1c između bempedoatne kiseline i placeba i nisu bile prisutne razlike u stopama hipoglikemije.

#### *Elektrofiziologija srca*

Pri dozi od 240 mg (1,3 puta većoj od odobrene preporučene doze) bempedoatna kiselina ne produljuje QT interval u klinički relevantnoj mjeri.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak lijeka Nilemdo na kardiovaskularni morbiditet i smrtnost još nije utvrđen.

Djelotvornost lijeka Nilemdo istražena je u četiri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička ispitivanja koja su obuhvaćala 3623 odrasla bolesnika s hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom, pri čemu je 2425 bolesnika randomizirano na bempedoatnu kiselinu. Svi su bolesnici uzimali bempedoatnu kiselinu u dozi od 180 mg ili placebo oralno jednom dnevno. U dva su ispitivanja bolesnici uzimali osnovnu terapiju za modificiranje lipida koje su se sastojale od maksimalne podnošljive doze statina, sa ili bez drugih terapija za modificiranje lipida. Provedena su dva ispitivanja kod bolesnika sa zabilježenim nepodnošenjem statina. Primarna mjera djelotvornosti u svim ispitivanjima faze 3. bila je srednja vrijednost postotka smanjenja LDL kolesterola u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s placebo.

### *Kombinirana terapija sa statinima*

Ispitivanje 1002-047 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano 52-tjedno ispitivanje u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom. Djelotvornost lijeka Nilemdo procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 779 bolesnika randomiziranih 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 522) ili placebo (n = 257) kao dodatak maksimalnoj podnošljivoj terapiji za smanjenje razine lipida. Maksimalna podnošljiva terapija za smanjenje razine lipida definirana je kao maksimalna podnošljiva doza statina (uključujući režime uzimanja statina koje ne uključuju dnevno doziranje i neuzimanje statine ili vrlo male doze) samog ili u kombinaciji s drugim terapijama za smanjenje razine lipida. Bolesnici koji su uzimali 40 mg simvastatina dnevno ili više bili su isključeni iz ispitivanja.

Ukupno gledano, srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 64 godine (raspon: od 28 do 91 godine), 51 % bilo je u dobi  $\geq 65$  godina, 36 % bile su žene, 94 % bijelci, 5 % crnci i 1 % Azijci. Srednja vrijednost LDL kolesterola na početku bila je 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). U vrijeme randomizacije 91 % bolesnika primalo je terapiju statinom, a 53 % primalo je terapiju statinom visokog intenziteta. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila LDL kolesterol s početne vrijednosti do 12. tjedna u usporedbi s placebo (p < 0,001). Bempedoatna kiselina također je značajno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol.

Ispitivanje 1002-040 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano 52-tjedno ispitivanje kojim se ispitala sigurnost i djelotvornost bempedoatne kiseline u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom. Djelotvornost lijeka Nilemdo procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 2230 bolesnika randomiziranih u omjeru 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 1488) ili placebo (n = 742) kao dodatak maksimalno podnošljivoj terapiji za smanjenje razine lipida. Maksimalna podnošljiva terapija za smanjenje razine lipida definirana je kao maksimalna podnošljiva doza statina (uključujući režime uzimanja statina koji ne uključuju dnevno doziranje i vrlo male doze) samog ili u kombinaciji s drugim terapijama za smanjenje razine lipida. Bolesnici koji su uzimali 40 mg simvastatina dnevno ili više i bolesnici koji su uzimali PCSK9 inhibitore bili su isključeni iz ispitivanja.

Ukupno gledano, srednja dob na početku ispitivanja iznosila je 66 godina (raspon: od 24 do 88 godina), 61 % bilo je u dobi  $\geq 65$  godina, 27 % bile su žene, 96 % bijelci, 3 % crnci i 1 % Azijci. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). U vrijeme randomizacije svi su bolesnici primali terapiju statinom, a 50 % primalo je terapiju statinom visokog intenziteta. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placebo (p < 0,001). Značajno veći udio bolesnika postigao je vrijednost LDL kolesterola < 70 mg/dl (< 1,81 mmol/l) u skupini na bempedoatnoj kiselini u usporedbi s placebo u 12. tjednu (32 % naspram 9 %, p < 0,001), bempedoatna kiselina također je znatno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 2).

**Tablica 2: Učinci liječenja lijekom Nilemdo u usporedbi s placebo u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom – srednja vrijednost postotka promjene do 12. tjedna u odnosu na početnu vrijednost**

	Ispitivanje 1002-047 (N = 779)		Ispitivanje 1002-040 (N = 2230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Placebo n = 742
LDL kolesterol <sup>a</sup> , n	498	253	1488	742
LS srednja vrijednost	-15,1	2,4	-16,5	1,6
ne-HDL kolesterol <sup>a</sup> , n	498	253	1488	742
LS srednja vrijednost	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B <sup>a</sup> , n	479	245	1485	736
LS srednja vrijednost	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC <sup>a</sup> , n	499	253	1488	742
LS srednja vrijednost	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće; LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin i lovastatin.

Osnovna terapija statinom (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

a. Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost analiziran je pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s liječenjem i randomizacijom kao faktorima stratifikacije i početnim parametrima lipida kao kovarijatom.

#### *Bolesnici koji nisu podnosili statine*

Kliničko ispitivanje 1002-048 bilo je 12-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se procjenjivala djelotvornost lijeka Nilemdo u usporedbi s placebo u smanjenju LDL kolesterola kao dodatak ezetimibu u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom koji imaju anamnezu nepodnošenja statina i koji nisu mogli podnositi više od najniže odobrene početne doze statina. U ispitivanju je sudjelovalo 269 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 na primanje bempedoatne kiseline (n = 181) ili placebo (n = 88) kao dodatak ezetimibu u dozi od 10 mg dnevno tijekom 12 tjedana.

Ukupno gledano, početna srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine (raspon: od 30 do 86 godina), 55 % bilo je u dobi  $\geq$  65 godina, 61 % bile su žene, 89 % bijelci, 8 % crnci, 2 % Azijci i 1 % pripadalo je u kategoriju ostalo. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). U vrijeme randomizacije 33 % bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu u odnosu na 28 % bolesnika koji su primali placebo primalo je terapiju statinom u dozama manjim od najniže odobrene doze ili jednaku najnižim odobrenim dozama. Bempedoatna kiselina značajno je snizila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ( $p < 0,001$ ). Bempedoatna kiselina također je značajno smanjila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 3).

Ispitivanje 1002-046 bilo je 24-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kojim se procjenjivala djelotvornost lijeka Nilemdo u usporedbi s placebo u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom koji nisu podnosili statine ili nisu mogli podnositi dva ili više statina, jedan pri najmanjoj dozi. Bolesnicima koji su podnosili dozu manju od odobrene početne doze statina dozvoljeno je da ostanu pri toj dozi tijekom ispitivanja. Djelotvornost bempedoatne kiseline procijenjena je u 12. tjednu. Ispitivanje je obuhvaćalo 345 bolesnika randomiziranih u omjeru 2 : 1 kako bi primali bempedoatnu kiselinu (n = 234) ili placebo (n = 111) tijekom 24 tjedna. U vrijeme randomizacije, 8 % bolesnika na bempedoatnoj kiselini naspram 10 % na placebo primalo je terapiju statinom u dozama manjim od najnižih odobrenih, a 36 % bolesnika na bempedoatnoj kiselini naspram 30 % na placebo primalo je druge nestatinske terapije za modificiranje lipida.

Ukupno gledano, početna srednja vrijednost dobi iznosila je 65 godina (raspon: od 26 do 88 godina), 58 % bilo je u dobi  $\geq$  65 godina, 56 % bile su žene, 89 % bijelci, 8 % crnci, 2 % Azijci i 1 % pripadnici ostalih

skupina. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placebom ( $p < 0,001$ ). Bempedoatna kiselina također je značajno snizila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 3).

#### *Liječenje u odsutnosti terapija za modificiranje lipida*

U ispitivanju 1002-046, 133 bolesnika iz skupine koja je primala bempedoatnu kiselinu i 67 bolesnika iz skupine koja je primala placebo nisu bili na osnovnoj terapiji za modificiranje lipida. Bempedoatna kiselina značajno je smanjila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placebom u ovoj podskupini. Razlika između bempedoatne kiseline i placeba u srednjoj vrijednosti postotka promjene LDL kolesterola od početne razine do 12. tjedna iznosila je -22,1 % (CI: -26,8 %, -17,4 %;  $p < 0,001$ ).

**Tablica 3: Učinci liječenja lijekom Nilemdo u usporedbi s placebom u bolesnika koji nisu podnosili statin – srednja vrijednost postotka promjene do 12. tjedna u odnosu na početnu vrijednost**

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

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće, LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom (1000-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

Osnovna terapija statinom (1000-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost analiziran je pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s liječenjem i randomizacijom kao faktorima stratifikacije i početnim parametrima lipida kao kovarijatom.

U sva četiri ispitivanja opaženi su maksimalni učinci snižavanja LDL kolesterola već u 4. tjednu, a djelotvornost je zadržana tijekom cijelih ispitivanja. Ti su rezultati bili konzistentni u svim ispitivanim podskupinama u svakom od ispitivanja, uključujući dob, spol, rasu, etničku pripadnost, regiju, anamnezu dijabetesa, početnu razinu LDL kolesterola, indeks tjelesne mase (ITM), status heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i osnovne terapije.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bempedoatne kiseline u pedijatrijskoj populaciji, od dobi od 4 godine do manje od 18 godina, u liječenju povišenog kolesterola. Vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Podaci o farmakokinetici ukazuju da se bempedoatna kiselina apsorbira uz medijan vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije od 3,5 sati kada se daje u obliku Nilemdo tableta od 180 mg. Farmakokinetički

parametri bempedoatne kiseline predstavljeni su kao srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)] osim ako je drukčije navedeno. Bempedoatna kiselina može se smatrati prolijekom koji se aktivira unutar stanice putem ACSVL1 do ETC-1002-CoA. Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnog doziranja u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 24,8 (6,9)  $\mu\text{g/ml}$  odnosno 348 (120)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Farmakokinetika bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže bila je uglavnom linearna u rasponu od 120 mg do 220 mg. Nije bilo o vremenu ovisnih promjena farmakokinetike bempedoatne kiseline nakon ponavljane primjene pri preporučenoj dozi, a stanje dinamičke ravnoteže bempedoatne kiseline postignuto je nakon 7 dana. Srednja vrijednost omjera akumulacije bempedoatne kiseline bila je približno 2,3 puta.

Istodobna primjena hrane nije imala utjecaja na peroralnu bioraspoloživost bempedoatne kiseline kad se primjenjuje u obliku tableta Nilemdo 180 mg. Hrana usporava brzinu apsorpcije bempedoatne kiseline; konstanta brzine apsorpcije uz hranu je 0,32/h.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije (V/F) bempedoatne kiseline iznosio je 18 l. Vežanje bempedoatne kiseline za proteine plazme iznosilo je 99,3 %, vežanje njezinog glukuronida 98,8 %, a aktivnog metabolita, ESP15228 iznosilo je 99,2 %. Bempedoatna kiselina ne razdjeljuje se u eritrocite.

### Biotransformacija

*In vitro* ispitivanja metaboličkih interakcija ukazuju da se bempedoatna kiselina, kao i njezin aktivni metabolit i glukuronidni oblik ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 te da ga ne inhibiraju i ne induciraju.

Primarni put eliminacije bempedoatne kiseline jest putem metabolizma do acilglukuronida. Bempedoatna kiselina također se reverzibilno pretvara u aktivni metabolit (ESP15228) na temelju aktivnosti aldo-keto reduktaze primijećene *in vitro* za ljudsku jetru. Srednja vrijednost omjera AUC-a metabolita / nepromijenjenog lijeka u plazmi za ESP15228 nakon višekratnog doziranja iznosila je 18 % i ostala je stalna tijekom vremena. Oba spoja pretvaraju se u neaktivne konjugate glukuronida *in vitro* djelovanjem izoenzima UGT2B7. Bempedoatna kiselina, ESP15228 i njihovi konjugirani oblici otkriveni su u plazmi pri čemu bempedoatna kiselina čini većinu (46 %) vrijednosti  $AUC_{0-48\text{ h}}$ , a glukuronid drugu najveću vrijednost (30 %). ESP15228 i njegov glukuronid činili su 10 %, odnosno 11 % vrijednosti  $AUC_{0-48\text{ h}}$  u plazmi.

Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC u stanju dinamičke ravnoteže ekvipotentnog aktivnog metabolita (ESP15228) bempedoatne kiseline u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 3,0 (1,4)  $\mu\text{g/ml}$ , odnosno 54,1 (26,4)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . ESP15228 je vjerojatno u maloj mjeri pridonio cjelokupnoj kliničkoj aktivnosti bempedoatne kiseline na temelju sistemske izloženosti i farmakokinetičkih svojstava.

## Eliminacija

Klirens bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) određen na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosio je 12,1 ml/min nakon doziranja jedanput dnevno; bubrežni klirens nepromijenjene bempedoatne kiseline činio je manje od 2 % ukupnog klirensa. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka bempedoatne kiseline u ljudi iznosila je 19 (10) sati u stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon jedne peroralne doze od 240 mg bempedoatne kiseline (1,3 puta veće od odobrene preporučene dnevne doze) 62,1 % ukupne doze (bempedoatna kiselina i njezini metaboliti) otkriveno je u urinu, ponajprije u obliku konjugata acilglukuronida bempedoatne kiseline, a 25,4 % otkriveno je u fecesu. Manje od 5 % primijenjene doze izlučeno je kao nepromijenjena bempedoatna kiselina u fecesu i urinu zajedno.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika bempedoatne kiseline procijenjena je u analizi populacijske farmakokinetike koja je provedena na temelju objedinjenih podataka iz svih kliničkih ispitivanja (n = 2261) kako bi se ocijenila bubrežna funkcija pri AUC-u bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže te u ispitivanju farmakokinetike jednokratne doze u ispitanika s različitim oblicima narušene bubrežne funkcije. U usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom srednje vrijednosti izloženosti bempedoatnoj kiselini bile su 1,4 puta više u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (90 % PI: 1,3; 1,4) odnosno 1,9 puta (90 % PI: 1,7; 2,0) (vidjeti dio 4.4).

Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega; u ispitivanju primjene jednokratne doze AUC bempedoatne kiseline povećao se 2,4 puta u bolesnika (n = 5) s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Klinička ispitivanja bempedoatne kiseline nisu uključivala bolesnike s ESRD-om koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika bempedoatne kiseline i njezinog metabolita (ESP15228) ispitivana je u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ili blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A ili B) nakon primjene jednokratne doze (n = 8 / skupina). U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre srednje vrijednosti C<sub>max</sub> i AUC bempedoatne kiseline bile su smanjene za 11 % odnosno 22 % u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre te za 14 % odnosno 16 % u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da će to uzrokovati smanjenu djelotvornost. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Bempedoatna kiselina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

### *Druge posebne populacije*

Na farmakokinetiku bempedoatne kiseline nisu utjecali dob, spol ili rasa. Tjelesna težina bila je statistički značajna kovarijata. Najniži kvartil tjelesne težine (< 73 kg) bio je povezan s približno 30 % većom izloženošću. Povećanje izloženosti nije bilo klinički značajno te se ne preporučuje prilagodba doze na temelju tjelesne težine.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Standardnom baterijom ispitivanja genotoksičnosti nije utvrđen mutageni ili klastogeni potencijal bempedoatne kiseline. U ispitivanjima cjeloživotne kancerogenosti u glodavaca, bempedoatna kiselina povećala je incidenciju hepatocelularnih tumora i folikularnih tumora štitne žlijezde u mužjaka štakora te hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa. Budući da su to uobičajeni tumori primijećeni u cjeloživotnim biotestovima u glodavaca i da je mehanizam za tumorogenezu posljedica aktivacije receptora PPAR alfa specifičnog za glodavce, ne smatra se da ti tumori predstavljaju rizik za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija primijećene su jedino u štakora pri dozi  $\geq 30$  mg/kg na dan ili pri izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg, a djelomično su se povukle nakon 1-mjesečnog oporavka. Reverzibilne promjene laboratorijskih parametara koje nisu štetne, a ukazuju na navedene učinke na jetru, smanjeni parametri crvenih krvnih stanica i koagulacije te povećanje ureje i kreatinina primijećeni su u objema vrstama pri dozama koje su se podnosile. Razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) u kroničnim ispitivanjima iznosila je 10 mg/kg na dan i 60 mg/kg na dan u štakora odnosno majmuna, što odgovara izloženostima nižim odnosno 15 puta većim od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Bempedoatna kiselina nije bila teratogena ili toksična za embrije ili fetuse gravidnih ženki kunića pri dozama do 80 mg/kg na dan ili pri sistemskoj izloženosti 12 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U gravidnih ženki štakora kojima je davana bempedoatna kiselina u dozama od 10, 30 i 60 mg/kg na dan tijekom organogeneze bio je smanjen broj vijabilnih fetusa, a tjelesna težina fetusa bila je smanjena pri dozi od  $\geq 30$  mg/kg na dan ili sistemskoj izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. Primijećena je povećana incidencija fetalnih koštanih promjena (savijena lopatica i rebra) pri svim dozama, pri sistemskoj izloženosti nižoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, gravidnim ženkama štakora davana je doza bempedoatne kiseline od 5, 10, 20 i 30 mg/kg na dan tijekom graviditeta i laktacije, što je imalo štetne maternalne učinke pri dozi  $\geq 20$  mg/kg na dan, a uzrokovalo je smanjenje broja žive mladunčadi i njihovog preživljenja, smanjenje rasta i učenja te pamćenja kod mladunčadi pri dozi  $\geq 10$  mg/kg na dan, pri čemu je maternalna izloženost pri dozi od 10 mg/kg na dan, manja od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Nisu dostupni podaci o utjecaju lijeka Nilemdo na plodnost ljudi. Davanje bempedoatne kiseline mužjacima i ženkama štakora prije parenja i do 7. dana gestacije u ženki uzrokovalo je promjene u cikličnosti estrusa, smanjen broj žutih tijela i implantacija pri dozi  $\geq 30$  mg/kg na dan bez učinka na plodnost mužjaka ili ženki ili na parametre sperme pri dozi od 60 mg/kg na dan (4 odnosno 9 puta veća sistemska izloženost od one u ljudi pri dozi od 180 mg).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
mikrokristalična celuloza (E460)  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
magnezijev stearat (E470b)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodna (E551)

#### Film ovojnica

djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203)  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol/PEG (E1521)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/aluminija.

Pakiranja od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/aluminija s jediničnim dozama.

Pakiranja od 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Njemačka

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1425/001 - 011

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01. travnja 2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>



## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete  
bempedoatna kiselina

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete

10 filmom obloženih tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

90 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

10 x 1 filmom obložena tableta

50 x 1 filmom obložena tableta

100 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nilemdo 180 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete  
bempedoatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Nilemdo 180 mg filmom obložene tablete bempedoatna kiselina

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nilemdo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilemdo
3. Kako uzimati Nilemdo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nilemdo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Nilemdo i za što se koristi

##### Što je Nilemdo i kako djeluje

Nilemdo je lijek koji smanjuje razine „lošeg“ kolesterola (koji se naziva i „LDL kolesterol“), vrste masnoće u krvi.

Lijek Nilemdo sadrži djelatnu tvar bempedoatnu kiselinu, koja je neaktivna dok ne dospije u jetru gdje poprima aktivni oblik. Bempedoatna kiselina smanjuje stvaranje kolesterola u jetri i povećava uklanjanje LDL kolesterola iz krvi blokiranjem enzima (ATP citrat liaze) koji je potreban za stvaranje kolesterola.

##### Za što se Nilemdo koristi

Nilemdo se daje odraslim osobama s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom, a to su bolesti koje uzrokuju visoku razinu kolesterola u krvi. Daje se kao dodatak uz kontroliranu prehranu za snižavanje kolesterola (dijetu).

Nilemdo se daje:

- ako uzimate statin (kao što je simvastatin, često korišteni lijek za liječenje visokog kolesterola) i ako ta terapija nije dovoljno snizila vaš LDL kolesterol
- sam ili zajedno s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola kada se terapija statinima ne podnosi ili se ne smije koristiti.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilemdo

### Nemojte uzimati Nilemdo:

- ako ste alergični na bempedoatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni
- ako dojite
- ako uzimate više od 40 mg simvastatina dnevno (drugi lijek koji se upotrebljava za snižavanje kolesterola).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nilemdo:

- ako ste ikada imali giht
- ako imate teške probleme s bubrežima
- ako imate teške probleme s jetrom.

Vaš liječnik može napraviti krvnu pretragu prije nego što počnete uzimati Nilemdo. Svrha je te pretrage provjeriti funkciju Vaše jetre.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati Nilemdo djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Nilemdo nije ispitana u toj dobnoj skupini.

### Drugi lijekovi i Nilemdo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice obavijestite liječnika ako uzimate lijek(ove) s bilo kojom od navedenih djelatnih tvari:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (lijekovi koji se upotrebljavaju za snižavanje kolesterola, poznati pod nazivom statini). Rizik od pojave bolesti mišića može se povećati ako istodobno uzimate statin i Nilemdo. Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju neobjašnjive mišićne boli, osjetljivosti ili slabosti.
- bosentan (upotrebljava se za kontrolu bolesti pod nazivom plućna arterijska hipertenzija)
- fimasartan (upotrebljava se za liječenje visokog krvnog tlaka i zatajenja srca)
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (upotrebljavaju se za liječenje hepatitisa C).

### Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, planirate trudnoću ili mislite da biste mogli biti trudni jer postoji mogućnost da bi mogao naštetiti plodu. Ako zatrudnite za vrijeme terapije ovim lijekom, odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Nilemdo.

- **Trudnoća**

Prije početka liječenja morate biti sigurni da niste trudni i da primjenjujete učinkovitu metodu kontracepcije, prema preporuci svojega liječnika. Ako uzimate kontracepcijske pilule i dobijete proljev ili povraćate dulje od 2 dana, morate prijeći na zamjensku metodu kontrole začeća (npr. prezervativi, dijafragma) i koristiti je još 7 dana po povlačenju simptoma.

Ako nakon početka terapije lijekom Nilemdo odlučite da želite zatrudnjeti, obavijestite svojeg liječnika jer će Vašu terapiju biti potrebno promijeniti.

- **Dojenje**

Nemojte uzimati lijek Nilemdo ako dojite jer nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nilemdo ne utječe ili malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Nilemdo sadrži laktozu i natrij**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Nilemdo**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta jedanput dnevno.

Progutajte cijelu tabletu s hranom ili između obroka.

### **Ako uzmete više lijeka Nilemdo nego što ste trebali**

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Nilemdo**

Ako ste zaboravili:

- dozu i to primijetite kasnije tijekom dana, uzmite dozu koju ste propustili, a sljedeću dozu uzmite drugi dan u uobičajeno vrijeme
- uzeti dozu prethodnog dana, uzmite tabletu u uobičajeno vrijeme i nemojte nadoknađivati dozu koju ste zaboravili.

### **Ako prestanete uzimati Nilemdo**

Nemojte prestati uzimati Nilemdo bez dopuštenja liječnika jer bi Vam se kolesterol opet mogao povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

**Često** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- pad broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- povećane razine mokraćne kiseline u krvi, giht
- bol u ramenima, nogama ili rukama
- rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na poremećaj jetre

**Manje često** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- smanjen hemoglobin (protein u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik)
- povišen kreatinin i ureja u krvi (laboratorijske pretrage bubrežne funkcije)
- smanjena brzina glomerularne filtracije (mjeri koliko Vam dobro rade bubrezi).

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Nilemdo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Nilemdo sadrži**

- Djelatna tvar je bempedoatna kiselina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline.
- Drugi sastojci su:
  - laktoza hidrat (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nilemdo sadrži laktozu i natrij”)
  - mikrokristalična celuloza (E460)
  - natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nilemdo sadrži laktozu i natrij”)
  - hidroksipropilceluloza (E463)
  - magnezijev stearat (E470b)
  - silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
  - djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), makrogol/PEG (E1521).

### **Kako Nilemdo izgleda i sadržaj pakiranja**

Filmom obložene tablete bijele su do prljavo bijele boje, ovalnog oblika s utisnutom oznakom „180” s jedne strane te „ESP” s druge. Dimenzije tableta: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo dolazi u plastičnim/aluminijskim blisterima u kutijama od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Njemačka

**Proizvođač**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.