

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nilemdo 180 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 180 mg filmdrasjerte tablett inneholder 28,5 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til off-white, oval filmdrasjert tablett på cirka 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm preget med «180» på den ene siden og «ESP» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Nilemdo er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som et tillegg til diett:

- i kombinasjon med et statin eller med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som ikke oppnår behandlingsmål for low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C) med en maksimal tolerert dose av et statin (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4), eller
- alene, eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger, hos pasienter som er statinintolerante, eller hos pasienter der statiner er kontraindisert.

Kardiovaskulær sykdom

Nilemdo er indisert til voksne med etablert eller forhøyet risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke nivåene av LDL-kolesterol, som et tillegg til korrigering av andre risikofaktorer:

- hos pasienter som får en maksimal tolerert dose av et statin med eller uten ezetimib, eller
- alene, eller i kombinasjon med ezetimib, hos pasienter som er statinintolerante, eller hos pasienter der statiner er kontraindisert.

For studieresultater om effekter på LDL-kolesterol, kardiovaskulære hendelser og studerte populasjoner, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av Nilemdo er én filmdrasjert tablett med 180 mg tatt én gang daglig.

Samtidig behandling med simvastatin

Når Nilemdo brukes i kombinasjon med simvastatin, skal simvastatin-dosen begrenses til 20 mg daglig (eller 40 mg daglig for pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålene sine med lavere doser, og når fordelene forventes å veie opp for de potensielle risikoene) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset med data tilgjengelig på bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) og hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD, end stage renal disease) som får dialyse (se pkt. 5.2). Det kan være nødvendig med særlig overvåkning for bivirkninger hos slike pasienter når de behandles med Nilemdo (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Det er ingen data tilgjengelig på bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Det bør vurderes å utføre regelmessige leverfunksjonstester hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Nilemdo hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hver filmdrasjerte tablett skal tas oralt, med eller uten mat. Tabletten skal svelges hel.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk med simvastatin > 40 mg daglig (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensiell risiko for myopati ved samtidig bruk av statiner

Bempedoinsyre øker plasmakonsentrasjoner av statiner (se pkt. 4.5). Pasienter som bruker Nilemdo som tilleggshandling til et statin, bør overvåkes for bivirkninger assosiert med bruk av høye doser statiner. Statiner forårsaker av og til myopati. I sjeldne tilfeller kan myopati utvikle seg til rabdomyolyse, med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, og være fatalt. Alle pasienter som bruker Nilemdo som tilleggshandling til et statin, skal informeres om den potensielt økte risikoen for myopati og få beskjed om å rapportere eventuelle uforklarlige muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet umiddelbart. Hvis slike symptomer forekommer mens en pasient behandles med Nilemdo og et statin, skal en lavere maksimaldose av det samme statinet eller et alternativt statin vurderes, eller seponering av Nilemdo og oppstart av en annen lipidsenkende behandling skal vurderes, under nøye overvåkning av lipidnivåer og bivirkninger. Nilemdo og det statinet pasienten tar samtidig må seponeres umiddelbart dersom myopati bekreftes av et kreatinfosfokinasenivå (CPK) $> 10 \times$ øvre normalgrense (ULN).

Myositt med et CPK-nivå $> 10 \times \text{ULN}$ ble rapportert sjelden med bempedoinsyre og bakgrunnsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatin i doser $> 40 \text{ mg}$ skal ikke brukes sammen med Nilemdo (se pkt. 4.2 og 4.3).

Økt urinsyrenivå i serum

Bempedoinsyre kan heve urinsyrenivået i serum på grunn av hemming av organisk aniontransportør 2 (OAT2) i nyretubuli, og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og fremskynde urinsyregikt hos pasienter med urinsyregikt i anamnesen eller som er predisponert for urinsyregikt (se pkt. 4.8). Behandling med Nilemdo skal seponeres hvis det oppstår hyperurikemi med symptomer på urinsyregikt.

Forhøyede leverenzymer

I kliniske studier har det blitt rapportert om forhøyede leverenzymer på $> 3 \times \text{ULN}$ av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) ved bruk av bempedoinsyre. Disse forhøyelsene har vært asymptomatiske og ikke assosiert med forhøyelser $\geq 2 \times \text{ULN}$ av bilirubin eller kolestase, og har returnert til baseline når behandlingen har fortsatt, eller etter seponering av behandling. Det bør utføres leverfunksjonstester ved oppstart av behandlingen. Behandling med Nilemdo skal seponeres hvis en økning i transaminaser på $> 3 \times \text{ULN}$ vedvarer (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset erfaring med bruk av bempedoinsyre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og hos pasienter med terminal nyresvikt som får dialyse (se pkt. 5.2). Det kan være nødvendig med særlig overvåkning for bivirkninger hos slike pasienter når de behandles med Nilemdo.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) har ikke blitt studert (se pkt. 5.2). Det bør vurderes å utføre regelmessige leverfunksjonstester hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Prevensjonstiltak hos fertile kvinner

Før behandlingsstart hos fertile kvinner skal det gis egnet informasjon om sikre prevensjonsmetoder, og sikker prevensjon skal tas i bruk.

Pasienter som bruker østrogenbasert oral prevensjon skal informeres om mulig tap av effekt som følge av diaré og/eller oppkast. Pasienter skal rådes til å kontakte lege og avbryte behandlingen umiddelbart dersom de planlegger å bli gravide eller dersom de blir gravide (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer

Nilemdo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 180 mg filmdrasjerte tablett (daglig dose), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virknninger av andre legemidler på bempedoinsyre

Transportørmedierte legemiddelinteraksjoner

In vitro studier av legemiddelinteraksjoner antyder at bempedoinsyre, inkludert dets aktive metabolitt og glukuronidform, ikke er substrater for velkjente transportører, bortsett fra bempedoinsyre-glukuronidet som er et substrat for OAT3.

Probenecid

Probenecid, en hemmer av glukuronidkonjugering, ble studert for å evaluere den potensielle virkningen av slike hemmere på farmakokinetikken til bempedoinsyre. Bempedoinsyre 180 mg ble administrert ved oppnådd steady-state for probenecid. Det resulterte i en økning på 1,7 ganger i AUC (arealet under kurven) for bempedoinsyre og en økning på 1,9 ganger i AUC for den aktive metabolitten (ESP15228) til bempedoinsyre. Disse økningene er ikke klinisk relevante og påvirker ikke doseanbefalingene.

Virknninger av bempedoinsyre på andre legemidler

Statiner

De farmakokinetiske interaksjonene mellom bempedoinsyre 180 mg og simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg ble evaluert i kliniske studier. Administrasjon av én enkeltdose simvastatin 40 mg ved oppnådd steady-state for bempedoinsyre 180 mg resulterte i en økning på 2 ganger i eksponering av simvastatinsyre. Økninger på 1,4 til 1,5 ganger i AUC for atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin (administrert som enkeltdoser) og/eller deres hovedmetabolitter ble observert ved samtidig administrering med bempedoinsyre 180 mg. Større økninger har blitt observert når disse statinene ble administrert samtidig med en supratherapeutisk dose på 240 mg med bempedoinsyre (se pkt. 4.4).

Transportørmedierte legemiddelinteraksjoner

Bempedoinsyre og dets glukuronid er svake hemmere av OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrasjon av bempedoinsyre med legemidler som er substrater for OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir og statiner som atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin og simvastatin (se pkt. 4.4)), kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Bempedoinsyre hemmer OAT2 *in vitro*, og det kan være mekanismen ansvarlig for små økninger i serumkreatinin og urinsyre (se pkt. 4.8). Ettersom bempedoinsyre hemmer OAT2 kan det også potensielt øke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for OAT2. Bempedoinsyre kan også hemme OAT3 svakt ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Ezetimib

AUC og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) for total ezetimib (ezetimib og dets glukuronidform) og for ezetimibglukuronid økte henholdsvis ca. 1,6 og 1,8 ganger når en enkeltdose ezetimib ble administrert ved oppnådd steady-state for bempedoinsyre. Denne økningen skyldes sannsynligvis at bempedoinsyre hemmer OATP1B1, noe som fører til redusert hepatisk opptak og dermed redusert eliminering av ezetimibglukuronid. Økninger i AUC og C_{max} for ezetimib var mindre enn 20 %. Disse forhøyelsene er ikke klinisk relevante og påvirker ikke doseanbefalingene.

Andre interaksjonsstudier

Bempedoinsyre hadde ingen effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til metformin eller farmakokinetikken til det orale prevensjonsmidlet noretisteron/etinylostradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Nilemdo er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av bempedoinsyre hos gravide kvinner. Studier med bempedoinsyre på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bempedoinsyre kan forårsake fosterskader når det blir gitt under graviditet, fordi det reduserer kolesterol syntese og muligens syntesen av andre kolesterolderivater som er nødvendige for normal fosterutvikling. Nilemdo må seponeres før unnfangelse eller så fort graviditeten planlegges eller oppdages (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om bempedoinsyre/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger må kvinner som tar Nilemdo, ikke amme spedbarna sine. Nilemdo er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av Nilemdo på fertiliteten til mennesker. Basert på dyrestudier er det ikke forventet noen effekt på reproduksjon eller fertilitet med Nilemdo (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nilemdo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert oftest med bempedoinsyre under pivotale studier, var hyperurikemi (3,8 %), smerter i ekstremiteter (3,1 %), anemi (2,5 %) og urinsyregikt (1,4 %). Det var flere pasienter som seponerte behandlingen blant de som fikk bempedoinsyre sammenlignet med de som fikk placebo på grunn av muskelpasmer (0,7 % kontra 0,3 %), diaré (0,5 % kontra < 0,1 %), smerter i ekstremiteter (0,4 % kontra 0) og kvalme (0,3 % kontra 0,2 %), selv om forskjellene mellom bempedoinsyre og placebo ikke var signifikante.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med bempedoinsyre, basert på insidensrater fra fase 3-studier av primær hyperlipidemi og eksponeringsjusterte insidensrater fra CLEAR Outcomes-studien, vises etter organklasser og frekvens i tabell 1.

Frekvensene er definerte som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkninger	Frekvenskategorier
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Vanlige
	Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Urinsyregikt	Vanlige
	Hyperurikemi ^a	Vanlige
	Vektreduksjon ^b	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige
	Økning i leverfunksjonstest	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert glomerulær filtrasjonshastighet	Vanlige
	Økt kreatinin i blodet	Mindre vanlige
	Økt urea i blodet	Mindre vanlige

a. Hyperurikemi omfatter hyperurikemi og økt urinsyre i blodet

b. (CLEAR Outcomes-studien) Vektreduksjon ble kun observert hos pasienter med en baseline kroppsmasseindeks (KMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, med en gjennomsnittlig vektreduksjon på $-2,28 \text{ kg}$ ved måned 36. Gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt var $\leq 0,5 \text{ kg}$ hos pasienter med en baseline KMI på 25 til $< 30 \text{ kg/m}^2$. Bempedoinsyre var ikke assosiert med en gjennomsnittlig endring i kroppsvekt hos pasienter med baseline KMI på $< 25 \text{ kg/m}^2$

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forhøyelser i leverenzzymer

Forhøyelser i serumtransaminaser (ASAT og/eller ALAT) har blitt rapportert ved bruk av bempedoinsyre. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi var forekomsten av forhøyelser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i levertransaminasenivåer 0,7 % for pasienter behandlet med bempedoinsyre og 0,3 % for placebo. I CLEAR Outcomes-studien var forekomsten av forhøyelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ i levertransaminasenivåer hyppigere for pasienter behandlet med bempedoinsyre (1,6 %) enn for pasienter som fikk placebo (1,0 %). Disse forhøyelsene i transaminaser var ikke assosiert med andre tegn på leverdysfunksjon (se pkt. 4.4).

Økt urinsyrenivå i serum

Økninger i serumurinsyre ble observert i kliniske studier med bempedoinsyre muligens forbundet med at bempedoinsyre hemmer OAT2 i nyretubuli (se pkt. 4.5). I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble det observert en gjennomsnittlig økning i urinsyre på 47,6 mikromol/l (0,8 mg/dl) ved uke 12 med bempedoinsyre, sammenlignet med baseline. Forhøyelsene i serumurinsyre oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble urinsyregikt rapportert hos 1,4 % av pasientene behandlet med bempedoinsyre, og 0,4 % av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4). I CLEAR Outcomes-studien ble det observert en gjennomsnittlig økning i urinsyre på 47,6 mikromol/l (0,8 mg/dl) ved måned 3 hos pasienter behandlet med bempedoinsyre, sammenlignet med baseline, og urinsyregikt ble også hyppigere rapportert hos pasienter behandlet med bempedoinsyre (3,1 %) enn hos pasienter som fikk placebo (2,1 %). I begge behandlingsgruppene var det større sannsynlighet for at pasientene som rapporterte urinsyregikt, hadde urinsyregikt i anamnesen og/eller baselinenivåer av urinsyre over ULN.

Virkinger på serumkreatinin og blod urea nitrogen

Bempedoinsyre har vist seg å øke serumkreatinin og blod urea nitrogen (BUN). I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble det observert en gjennomsnittlig økning i serumkreatinin på 4,4 mikromol/l (0,05 mg/dl) og en gjennomsnittlig økning i BUN på 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) sammenlignet med baseline med bempedoinsyre ved uke 12. Forhøyelsene i serumkreatinin og BUN oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen, forble stabile og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. Lignende gjennomsnittlige forhøyelser i serumkreatinin (5,8 mikromol/l (0,066 mg/dl)) og BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) ble observert med bempedoinsyre i CLEAR Outcomes-studien.

De observerte forhøyelsene i serumkreatinin kan være assosiert med at bempedoinsyre hemmer OAT2-avhengig sekresjon av kreatinin i nyretubuli (se pkt. 4.5). Dette er en interaksjon mellom legemiddel og et endogent substrat, og ser ikke ut til å indikere forverret nyrefunksjon. Denne virkningen bør tas i betraktning når endringer i estimert kreatininclearance tolkes hos pasienter som får behandling med Nilemdo, spesielt hos pasienter med medisinske tilstander eller som bruker legemidler som krever overvåkning av estimert kreatininclearance.

Redusert hemoglobin

Reduksjoner i hemoglobin ble observert i kliniske studier med bempedoinsyre. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble det observert en reduksjon i hemoglobin fra baseline på ≥ 20 g/l og $<$ nedre normalgrense (LLN) hos 4,6 % av pasientene i gruppen som fikk bempedoinsyre sammenlignet med 1,9 % av pasientene som fikk placebo. Reduksjoner på over 50 g/l og $<$ LLN i hemoglobin ble rapportert med samme hyppighet i bempedoinsyre- og placebogruppene (henholdsvis 0,2 % kontra 0,2 %). Reduksjonene i hemoglobin oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. Blant pasientene som hadde normale hemoglobinverdier ved baseline, opplevde 1,4 % i bempedoinsyre-gruppen og 0,4 % i placebogruppen hemoglobinverdier under LLN mens de gikk på behandlingen. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble anemi rapportert hos 2,5 % av pasientene behandlet med bempedoinsyre og 1,6 % av pasientene behandlet med placebo. I CLEAR Outcomes-studien ble lignende reduksjoner i hemoglobin observert, og anemi ble også rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med bempedoinsyre (4,7 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (3,9 %).

Eldre populasjon

Av de 3 621 pasientene som ble behandlet med bempedoinsyre i fase 3-studiene av primær hyperlipidemi var 2 098 (58 %) $>$ 65 år gamle. I CLEAR Outcomes-studien var 4 141 pasienter (59 %) behandlet med bempedoinsyre $\geq$ 65 år gamle, og 1 066 pasienter (15 %) behandlet med bempedoinsyre var $\geq$ 75 år gamle. Det ble ikke observert noen generell forskjell i sikkerheten mellom den eldre og den yngre populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opptil 240 mg/dag (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen) har blitt administrert i kliniske studier uten bevis på dosebegrensende toksisitet.

Ingen bivirkninger ble observert i dyrestudier ved eksponeringer opptil 14 ganger høyere enn den hos pasienter behandlet med 180 mg bempedoinsyre én gang daglig.

Det finnes ingen bestemt behandling for en Nilemdo-overdose. Ved en overdosering skal det gis symptomatisk behandling, og hensiktsmessige tiltak skal iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10AX15

Virkningsmekanisme

Bempedoinsyre er en hemmer av adenosintrifosfat-sitratlyase (ACL) som senker LDL-C ved å hemme kolesterol syntese i leveren. ACL er et enzym oppstrøms for HMG-CoA-reduktase (3-hydroksy-3-metyl-glutaryl-koenzym A) i biosynteseveien for kolesterol. Bempedoinsyre krever aktivering av koenzym A (CoA) ved hjelp av svært langkjedet acyl-CoA-syntetase 1 (ACSVL1) til ETC-1002-CoA. ACSVL1 uttrykkes primært i leveren og ikke i skjelettmuskel. Hemming av ACL via ETC-1002-CoA resulterer i redusert kolesterol syntese i leveren og senker LDL-C i blodet via oppregulering av LDL-reseptorer (low-density lipoprotein-reseptorer). ETC-1002-CoAs hemming av ACL resulterer dessuten i samtidig hemming av biosyntese av hepatiske fettsyrer.

Farmakodynamiske effekter

Administrasjon av bempedoinsyre alene og i kombinasjon med andre lipidmodifiserende legemidler, reduserer LDL-C, non-HDL-kolesterol (non-high density lipoprotein), apolipoprotein B (apo B), totalt kolesterol (TC) og C-reaktivt protein (CRP) hos pasienter med hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi.

Pasienter med diabetes har høyere risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. Derfor ble pasienter med diabetes mellitus inkludert i de kliniske studiene av bempedoinsyre. Blant undergruppen av pasienter med diabetes ble det observert lavere nivåer av hemoglobin A1c (HbA1c) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 0,2 %). Hos pasienter uten diabetes ble det ikke observert noen forskjell i HbA1c mellom bempedoinsyre og placebo, og det var ingen forskjell i forekomsten av hypoglykemi.

Kardial elektrofysiologi

Ved en dose på 240 mg (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen) forlenger ikke bempedoinsyre QT-intervallet i noen klinisk relevant grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet ved primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Effekten av Nilemdo ble undersøkt i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter, fase 3-studier av primær hyperlipidemi med 3 623 voksne pasienter med hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi, hvorav 2 425 pasienter ble randomisert til bempedoinsyre. Alle pasientene mottok bempedoinsyre 180 mg eller placebo oralt én gang daglig. I to av studiene brukte pasientene lipidmodifiserende bakgrunnsbehandling, som besto av en maksimal tolerert dose statin, med eller uten andre lipidmodifiserende behandlinger. To av studiene ble utført med pasienter med dokumentert statinintoleranse. Det primære effektendepunktet i alle fase 3-studiene var den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen i LDL-C fra baseline til uke 12, sammenlignet med placebo.

Kombinasjonsbehandling med statiner

CLEAR Wisdom (studie 1002-047) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie av primær hyperlipidemi over 52 uker, av pasienter med hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi. Effekten av Nilemdo ble evaluert ved uke 12. Studien omfattet 779 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten bempedoinsyre (n=522) eller placebo (n=257) som et tillegg til en maksimal tolerert lipidsenkende behandling. Maksimal tolerert lipidsenkende behandling ble definert som en maksimal tolerert statindose (inkludert andre statinregimer enn daglig dosering, svært lave doser og ingen doser) alene, eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger. Pasienter som fikk 40 mg simvastatin per dag eller mer, ble ekskludert fra studien.

Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 64 år (område: 28 til 91 år), 51 % var ≥ 65 år, 36 % var kvinner, 94 % var hvite, 5 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 1 % var asiatiske. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 3,1 mmol/l (120,4 mg/dl). På tidspunktet for randomiseringen mottok 91 % av pasientene statinbehandling og 53 % mottok høyintensiv statinbehandling. Bempedoinsyre reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Bempedoinsyre reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant.

CLEAR Hamony (studie 1002-040) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie av primær hyperlipidemi over 52 uker som evaluerte sikkerhet og effekt av bempedoinsyre hos pasienter med hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi. Effekten av Nilemdo ble evaluert ved uke 12. Studien inkluderte 2 230 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten bempedoinsyre (n=1 488) eller placebo (n=742) som et tillegg til en maksimal tolerert lipidsenkende behandling. Maksimal tolerert lipidsenkende behandling ble definert som en maksimal tolerert statindose (inkludert andre statinregimer enn daglig dosering og svært lave doser) alene, eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger. Pasienter som fikk 40 mg simvastatin per dag eller mer, og pasienter som fikk PCSK9-hemmere, ble ekskludert fra studien.

Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 66 år (område: 24 til 88 år), 61 % var ≥ 65 år, 27 % var kvinner, 96 % var hvite, 3 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse og 1 % var asiatiske. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). På tidspunktet for randomiseringen mottok alle pasientene statinbehandling og 50 % mottok høyintensiv statinbehandling. Bempedoinsyre reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). En signifikant høyere andel av pasientene oppnådde en LDL-C på $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) i bempedoinsyre-gruppen sammenlignet med placebo ved uke 12 (32 % kontra 9 %, $p < 0,001$). Bempedoinsyre reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant (se tabell 2).

Tabell 2. Behandlingseffekter av Nilemdo sammenlignet med placebo hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi – gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 12

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

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares (minste kvadraters); TC = total cholesterol (totalt kolesterol).

Bakgrunnsstatin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin og lovastatin.

Bakgrunnsstatin (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.

a. Prosentvis endring fra baseline ble analysert ved å bruke analyse av kovarians (ANCOVA) med behandling og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved baseline som kovariat.

Statinintolerante pasienter

CLEAR Tranquility (studie 1002-048) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie av primær hyperlipidemi over 12 uker som evaluerte effekten av Nilemdo kontra placebo for senking av LDL-C når det ble gitt i tillegg til ezetimib hos pasienter med forhøyet LDL-C som hadde en historikk med statinintoleranse og som ikke tolererte mer enn den laveste godkjente startdosen av et statin. Studien omfattet 269 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten bempedoinsyre (n=181) eller placebo (n=88) som et tillegg til ezetimib 10 mg daglig i 12 uker.

Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 64 år (område: 30 til 86 år), 55 % var ≥ 65 år, 61 % var kvinner, 89 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % var asiatiske og 1 % var av annet opphav. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). På tidspunktet for randomiseringen mottok 33 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre kontra 28 % av pasientene som gikk på placebo, statinbehandling ved lavere enn, eller laveste godkjente doser. Bempedoinsyre reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Bempedoinsyre reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant (se tabell 3).

CLEAR Serenity (studie 1002-046) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie av primær hyperlipidemi over 24 uker som evaluerte effekten av Nilemdo kontra placebo hos pasienter med forhøyet LDL-C som var statinintolerante eller som ikke tolererte to eller flere statiner, én ved den laveste dosen. Pasienter som tålte en lavere dose enn den godkjente startdosen for et statin, kunne fortsette på den dosen under studien. Effekten av bempedoinsyre ble evaluert ved uke 12. Studien omfattet 345 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten bempedoinsyre (n=234) eller placebo (n=111) i 24 uker. På tidspunktet for randomiseringen mottok 8 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre kontra 10 % av pasientene som gikk på placebo, statinbehandling ved lavere enn de laveste godkjente doser, og 36 % av pasientene på bempedoinsyre kontra 30 % av pasientene på placebo gikk på andre lipidmodifiserende behandlinger enn statiner.

Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 65 år (område: 26 til 88 år), 58 % var ≥ 65 år, 56 % var kvinner, 89 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % var asiatiske og 1 % annet. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedoinsyre reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Bempedoinsyre reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant (se tabell 3).

Behandling i fravær av lipidmodifiserende behandlinger

I CLEAR Serenity (studie 1002-046) var det 133 pasienter i bempedoinsyre-gruppen og 67 pasienter i placebo-gruppen som ikke gikk på noen lipidmodifiserende behandlinger i bakgrunnen. Bempedoinsyre reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo i denne undergruppen. Forskjellen mellom bempedoinsyre og placebo i gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-C fra baseline til uke 12 var -22,1 % (KI: -26,8 %, -17,4 %; $p < 0,001$).

Tabell 3: Behandlingseffekter av Nilemdo sammenlignet med placebo hos statinintolerante pasienter – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 12

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

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares (minste kvadraters); TC = total cholesterol (totalt kolesterol).

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

Bakgrunnsstatin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Prosentvis endring fra baseline ble analysert ved å bruke analyse av kovarians (ANCOVA) med behandling og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved baseline som kovariat.

I alle de fire studiene ble de maksimale LDL-kolesterol senkende virkningene observert så tidlig som uke 4, og effekten ble opprettholdt gjennom studiene. Disse resultatene var de samme på tvers av alle undergruppene som ble studert i noen av studiene, inkludert alder, kjønn, rase, etnisitet, region, diabeteshistorikk, baseline LDL-C, kroppsmasseindeks (KMI), HeFH-status (heterozygot familiær hyperkolesterolemi-status) og bakgrunnsbehandlinger.

Klinisk effekt og sikkerhet ved forebygging av kardiovaskulære hendelser

CLEAR Outcomes (studie 1002-043) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, hendelsesdrevet multisenterstudie av 13 970 voksne pasienter med etablert aterosklerotisk

kardiovaskulær sykdom (CVD) (70 %), eller forhøyet risiko for aterosklerotisk CVD (30 %). Pasienter med etablert CVD hadde en sykehistorie med dokumentert koronarsykdom, symptomatisk perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær aterosklerotisk sykdom. Pasienter uten etablert CVD ble vurdert å ha forhøyet risiko for CVD basert på at de oppfylte minst ett av følgende kriterier: (1) diabetes mellitus (type 1 eller type 2) hos kvinner over 65 år eller hos menn over 60 år, eller (2) en Reynolds risikoskår > 30 % eller en SCORE risikoskår > 7,5 % i løpet av 10 år eller 3) en koronar kalsiumskår > 400 Agatston-enheter på et hvilket som helst tidligere tidspunkt. Pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten Nilemdo 180 mg per dag (n = 6 992) eller placebo (n = 6 978) alene eller som tillegg til andre lipidsenkende bakgrunnsbehandlinger med svært lave statindoser. Totalt ble mer enn 95 % av pasientene fulgt til studiens slutt eller død, og mindre enn 1 % falt ut av oppfølgingen. Median oppfølgingsvarighet var 3,4 år.

Ved baseline var gjennomsnittsalder 65,5 år, 48 % var kvinner, 91 % var hvite. Utvalgte tilleggskarakteristikker ved baseline inkluderte hypertensjon (85 %), diabetes mellitus (46 %), pre-diabetes mellitus (42 %), nåværende brukere av tobakk (22 %), eGFR < 60 ml/min per 1,73 m² (21 %) og en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på 29,9 kg/m². Gjennomsnittlig LDL-C var 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Ved baseline tok 41 % av pasientene minst én lipidmodifiserende behandling, inkludert ezetimib (12 %) og svært lave statindoser (23 %).

Nilemdo reduserte signifikant risikoen for det primære sammensatte endepunktet av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE-4), bestående av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller koronar revaskularisering, med 13 % sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,87; 95 % KI: 0,79, 0,96; p = 0,0037); og risikoen for det viktigste sekundære sammensatte MACE-3-endepunktet (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag) ble signifikant redusert med 15 % sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,85; 95 % KI: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Resultatet for det primære sammensatte endepunktet var generelt likt på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper (inkludert baseline alder, rase, etnisitet, kjønn, LDL-C-kategori, statinbruk, ezetimibbruk og diabetes). Nilemdos innvirkning på de individuelle komponentene i det primære endepunktet inkluderte 27 % reduksjon i risikoen for ikke-fatalt myokardinfarkt og 19 % reduksjon i risikoen for koronar revaskularisering sammenlignet med placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i reduksjonene av ikke-fatalt slag og risiko for kardiovaskulær død sammenlignet med placebo. Resultatene for de primære og de viktigste sekundære effektendepunktene er vist i tabell 4. Kaplan-Meier-kurvens estimer for den kumulative insidensen av det primære MACE-4-endepunktet og det sekundære MACE-3-endepunktet er vist i figur 1 og 2 under. Den kumulative insidensen av det primære MACE-4-endepunktet separeres ved måned 6.

Forskjellen mellom Nilemdo og placebo i gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-C fra baseline til måned 6 var -20 % (95 % KI: -21 %, -19 %).

Tabell 4: Effekt av Nilemdo på alvorlige kardiovaskulære hendelser

Endepunkt	Nilemdo N=6 992	Placebo N=6 978	Nilemdo vs. placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (95 % KI) p-verdi ^b
Primært sammensatt endepunkt			
Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag, koronar revaskularisering (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Komponenter i primært endepunkt			
Ikke-fatal myokardinfarkt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Ikke-fatal slag	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Kardiovaskulær død	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Viktigste sekundære endepunkter			
Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Fatal og ikke-fatal myokardinfarkt	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Fatal og ikke-fatal slag	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

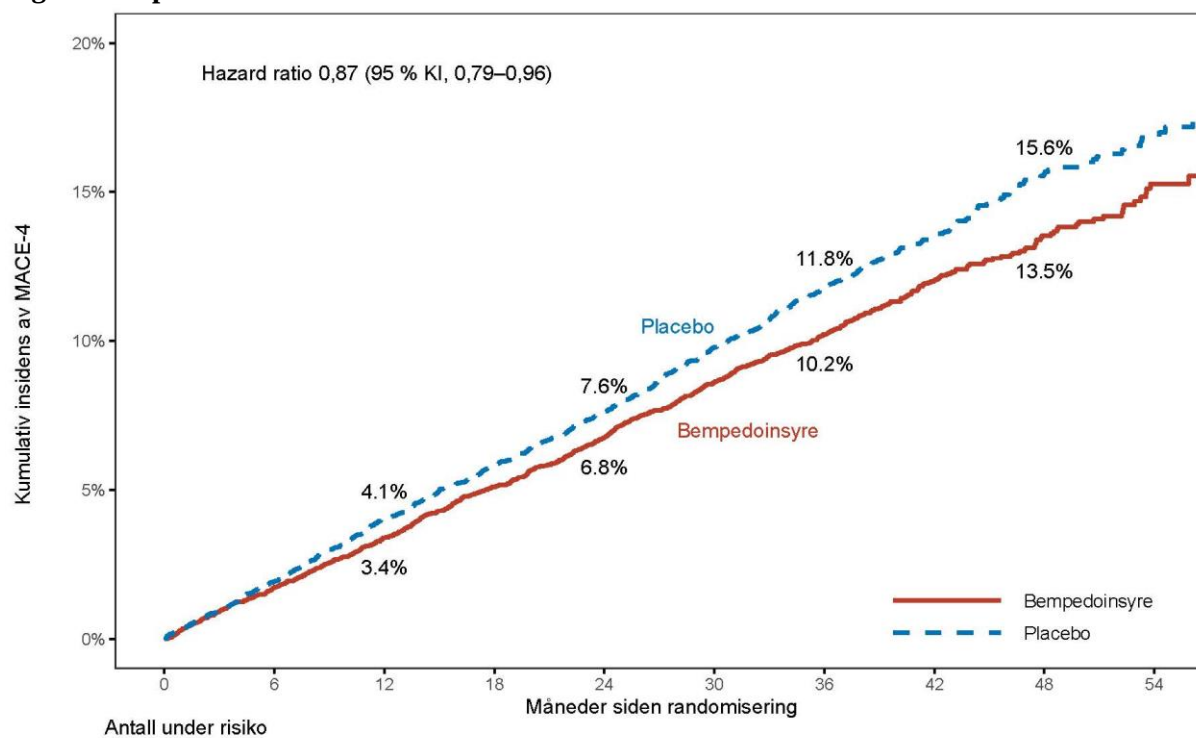
KI = konfidensintervall; MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse); NS=not significant (ikke signifikant)

a. Hazard ratio og tilsvarende 95 % KI ble basert på en Cox proportional hazard-model tilpasset behandling som forklarende variabel.

b. p-verdi ble basert på log rank-test.

Merk: denne tabellen viser også tid til første forekomst for hver av MACE-komponentene; pasienter kan være inkludert i mer enn 1 kategori

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid til første forekomst av MACE-4



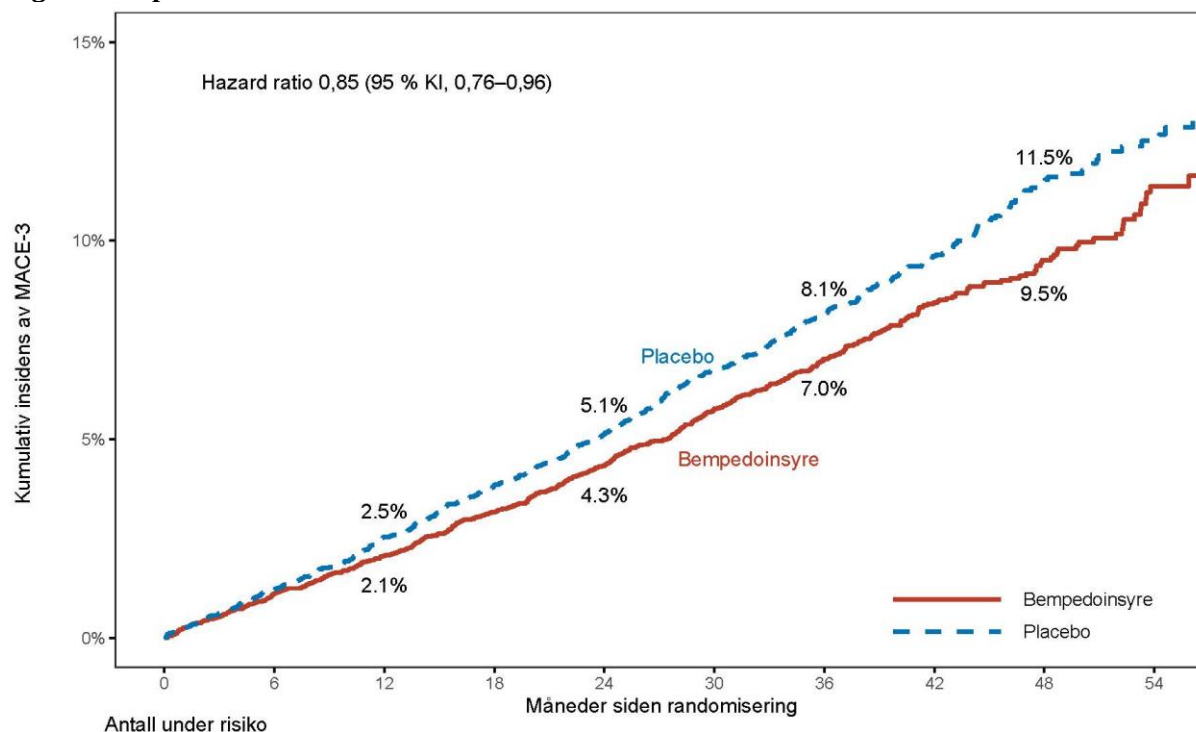
Bempedoinsyre

Placebo

MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse)

Merk: MACE-4 er definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller koronar revaskularisering.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tid til første forekomst av MACE-3



Bempedoinsyre

Placebo

MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse)

Note: MACE-3 er definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med bempedoinsyre i den pediatriske populasjonen fra 4 år til under 18 år ved behandling av forhøyet kolesterol (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske data indikerer at bempedoinsyre absorberes med en median tid til maksimal konsentrasjon på 3,5 timer når det administreres som Nilemdo 180 mg tabletter. De farmakokinetiske parameterne for bempedoinsyre presenteres som gjennomsnittet (standardavvik (SD)) med mindre noe annet er oppgitt. Bempedoinsyre kan anses som et prodrug som aktiveres intercellulært av ACSVL1 til ETC-1002-CoA. $C_{\max}$ og AUC ved steady-state, etter administrasjon av flere doser hos pasienter med hyperkolesterolemi, var henholdsvis 24,8 (6,9) mg/ml og 348 (120) mikrogram x t/ml. Farmakokinetikken til bempedoinsyre ved steady-state var generelt lineær over et område på 120 mg til 220 mg. Det var ingen tidsavhengige endringer i farmakokinetikken til bempedoinsyre etter gjentatt dosering av anbefalt dose, og steady-state for bempedoinsyre ble oppnådd etter 7 dager. Den gjennomsnittlige akkumuleringsratioen til bempedoinsyre var ca. 2,3 ganger.

Samtidig administrasjon med mat hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten til bempedoinsyre når det ble administrert som Nilemdo 180 mg tabletter. Mat senker absorpsjonshastigheten til bempedoinsyre. Hastighetskonstanten for absorpsjon med mat er 0,32/t.

Distribusjon

Bempedoinsyrens tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) var 18 l. Plasmaproteinbinding for bempedoinsyre, dets glukuronid og dets aktive metabolitt, ESP15228, var henholdsvis 99,3 %, 98,8 % og 99,2 %. Bempedoinsyre går ikke inn i røde blodceller.

Biotransformasjon

In vitro studier av metabolsk interaksjon antyder at bempedoinsyre og dens aktive metabolitt og glukuronidformer ikke metaboliseres av, og ikke hemmer eller induserer, cytokrom P450-enzymmer.

Den primære eliminasjonsveien til bempedoinsyre er via metabolisme til acylglukuronid. Bempedoinsyre konverteres også reversibelt til en aktiv metabolitt (ESP15228) basert på aldo-keto-reduktaseaktivitet observert *in vitro* fra human lever. Gjennomsnittlig forhold mellom AUC for metabolitt/legemiddel (modersubstans) i plasma for ESP15228 etter gjentatt dosering var 18 % og forble konstant over tid. Begge sammensetningene konverteres til inaktive glukuronidkonjugater *in vitro* av UDP-glukuronosyltransferase-2B7 (UGT2B7). Bempedoinsyre, ESP15228 og deres respektive konjugerte former ble påvist i plasma, der bempedoinsyre sto for hovedandelen (46 %) av AUC_{0-48t} og dets glukuronid var nest mest utbredt (30 %). ESP15228 og dets glukuronid representerte henholdsvis 10 % og 11 % av plasma AUC_{0-48t} .

$C_{\max}$ og AUC ved steady-state for den ekvipotente aktive metabolitten (ESP15228) til bempedoinsyre hos pasienter med hyperkolesterolemi var henholdsvis 3,0 (1,4) mikrogram/ml og 54,1 (26,4) mikrogram x t/ml. ESP15228 bidro sannsynligvis noe til den totale kliniske virkningen til bempedoinsyre basert på systemisk eksponering og farmakokinetiske egenskaper.

Eliminasjon

Clearance ved steady-state (CL/F) av bempedoinsyre, fastslått ut ifra en farmakokinetisk (PK) populasjonsanalyse hos pasienter med hyperkolesterolemi, var 12,1 ml/min etter dosering én gang daglig. Renal clearance av uomdannet bempedoinsyre utgjorde under 2 % av total clearance.

Gjennomsnittlig (SD) halveringstid for bempedoinsyre hos mennesker var 19 (10) timer ved steady-state.

Etter oral administrasjon av én enkeltdose på 240 mg bempedoinsyre (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen), ble 62,1 % av den totale dosen (bempedoinsyre og dens metabolitter) gjenfunnet i urin, primært som acylglukuronidkonjugatet av bempedoinsyre, og 25,4 % ble gjenfunnet i feces. Mindre enn 5 % av den administrerte dosen ble utskilt som uomdannet bempedoinsyre i feces og urin til sammen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til bempedoinsyre ble evaluert i enkeltdosestudier og populasjonsbaserte PK-analyser hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon var AUC for bempedoinsyre 1,4 til 2,2 ganger høyere hos pasienter med mildt, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. AUC for bempedoinsyre var henholdsvis 1,47 ganger (90 % KI: 1,01, 2,15) og 1,75 ganger (90 % KI: 1,15, 2,68) høyere hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt (ESRD) som fikk administrert bempedoinsyre (enkeltdose, 180 mg) 1 time før hemodialyse (HD) og hos forsøkspersoner med ESRD som fikk bempedoinsyre, 23 timer etter HD, sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon.

Renal clearance representerer en mindre eliminasjonsvei for total uomdannet bempedoinsyre (se pkt. 5.2, eliminasjon), og geometrisk gjennomsnittlige AUC-eksponeringer varierte fra 392 til 480 mikrogram t/ml hos forsøkspersoner med nyrefunksjon som varierte fra moderat nedsatt nyrefunksjon til ESRD på HD i enkeltdosestudier.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til bempedoinsyre og dets metabolitt (ESP15228) ble studert hos pasienter med normal leverfunksjon eller mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B) etter en enkeltdose (n=8/gruppe). Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{max} og AUC for bempedoinsyre henholdsvis 11 % og 22 % lavere hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon og henholdsvis 14 % og 16 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke forventet at dette fører til lavere effekt. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Bempedoinsyre ble ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Andre spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til bempedoinsyre ble ikke påvirket av alder, kjønn eller rase. Kroppsvekt var et statistisk signifikant kovariat. Den laveste kvartilen for kroppsvekt (< 73 kg) var assosiert med ca. 30 % større eksponering. Økningen i eksponering var ikke klinisk signifikant, og det var ikke nødvendig å justere dosen basert på vekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Standardsettet av gentoksisitetsstudier har ikke identifisert noe mutagent eller klastogent potensial ved bempedoinsyre. I karsinogenitetsstudier av hele levetiden til gnagere økte bempedoinsyre forekomsten av hepatocellulære tumorer og follikulære tumorer i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og hepatocellulære tumorer hos hannmus. Fordi dette er vanlige tumorer som observeres i livstids bioassay for gnagere og mekanismen for tumorigenese er sekundær for en gnagerspesifikk peroksisomproliferator-aktivert reseptor (PPAR)-alfaaktivisering, vurderes ikke disse tumorene som en risiko for mennesker.

Økt levervekt og hepatocellulær hypertrofi ble kun observert hos rotter og ble delvis reversert etter 1 måneds rekonvalesens ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 ganger eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. Det ble observert reversible, ikke-negative endringer i laboratorieparametre som indikerte disse hepatiske virkningene, reduksjoner i parametre for røde blodceller og koagulasjon og økninger i

blod urea nitrogen og kreatinin hos både rotter og aper ved tolererte doser. Det høyeste nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) for negativ respons i kronisk-studiene var 10 mg/kg/dag og 60 mg/kg/dag assosiert med eksponeringer under og 15 ganger human eksponering ved 180 mg hos henholdsvis rotter og aper.

Bempedoinsyre var ikke teratogent eller toksisk for embryoer eller fostre hos drektige kaniner ved doser opptil 80 mg/kg/dag eller 12 ganger den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. Drektige rotter som fikk bempedoinsyre ved 10, 30 og 60 mg/kg/dag under organogenese hadde redusert antall levedyktige fostre og redusert fosterkroppsvekt ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 ganger systemisk eksponering hos mennesker ved 180 mg. En økt forekomst av funn i skjelett hos fostre (bøyd skulderblad og ribbein) ble observert ved alle doser ved eksponeringer under den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. I en studie av pre- og postnatal utvikling hadde drektige rotter som fikk administrert bempedoinsyre ved 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag i hele drektighetsperioden og diegivingsperioden negative maternale effekter ved ≥ 20 mg/kg/dag og reduksjon i antall levende unger og ungenes overlevelse, vekst og læring og hukommelse ved ≥ 10 mg/kg/dag, mindre enn eksponeringen hos mennesker ved 180 mg.

Det foreligger ingen data om effekten av Nilemdo på fertiliteten til mennesker. Administrasjon av bempedoinsyre til hann- og hunnrotter før parring og inntil gestasjonsdag 7 hos hunner resulterte i endringer i brunstsykluser, reduserte antallet corpora lutea og implantater ved ≥ 30 mg/kg/dag uten noen virkning på fertiliteten til hunnene eller hannene og sædparameterne ved 60 mg/kg/dag (henholdsvis 4 og 9 ganger den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Natriumstivelseglykolat (type A)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat (E 470b)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Makrogol/PEG (E 1521)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av polyvinylklorid (PVC) / aluminium.

Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Perforerte polyvinylklorid (PVC) / aluminium endoseblisterpakninger.

Pakningsstørrelser på 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. april 2020

Dato for siste fornyelse: 18. november 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nilemdo 180 mg tabletter, filmdrasjerte
bempedoinsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
10 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
98 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte
10 x 1 tablett, filmdrasjert
50 x 1 tablett, filmdrasjert
100 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1425/001 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/007 14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/002 28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/003 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/008 84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/004 90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/005 98 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/006 100 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/20/1425/009 10 x 1 tablett, filmdrasjert
EU/1/20/1425/010 50 x 1 tablett, filmdrasjert
EU/1/20/1425/011 100 x 1 tablett, filmdrasjert

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nilemdo 180 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nilembo 180 mg tabletter, filmdrasjerte
bempedoinsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nilemdo 180 mg tabletter, filmdrasjerte bempedoinsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nilemdo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nilemdo
3. Hvordan du bruker Nilemdo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nilemdo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nilemdo er og hva det brukes mot

Hva Nilemdo er og hvordan det virker

Nilemdo er et legemiddel som senker det «dårlige» kolesterolet (også kalt «LDL-kolesterol»), en type fett i blodet. Nilemdo kan også bidra til å redusere hjerte- og kar (kardiovaskulær) risiko ved å senke nivåene av dårlig kolesterol.

Nilemdo inneholder virkestoffet bempedoinsyre, som er inaktivt helt til det kommer inn i leveren, og der forandres det til sin aktive form. Bempedoinsyre reduserer mengden kolesterol som kroppen din lager selv i leveren, og øker eliminasjonen av LDL-kolesterol fra blodet ved å blokkere et enzym (ATP-sitratlyase) som er nødvendig for å produsere kolesterol.

Hva Nilemdo brukes mot

- Voksne med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi. Det er tilstander som forårsaker et høyt kolesterolnivå i blodet. Det gis i tillegg til et kolesterolsenkende kosthold.
- Voksne med høyt kolesterolnivå i blodet som allerede har kardiovaskulær sykdom eller en annen tilstand som gjør at de har forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser.

Nilemdo gis:

- hvis du har brukt et statin (for eksempel simvastatin, et vanlig legemiddel som behandler høyt kolesterol) og det ikke senker LDL-kolesterolet nok.
- alene eller sammen med andre legemidler som senker kolesterolet når statiner ikke tåles eller ikke kan brukes.

2. Hva du må vite før du bruker Nilemdo

Bruk ikke Nilemdo:

- dersom du er allergisk overfor bempedoinsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid
- dersom du ammer
- dersom du tar mer enn 40 mg simvastatin daglig (et annet legemiddel som brukes til å senke kolesterolet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Nilemdo:

- dersom du noen gang har hatt urinsyregikt
- dersom du har alvorlige nyreproblemer
- dersom du har alvorlige leverproblemer.

Legen din tar kanskje en blodprøve før du begynner å ta Nilemdo. Dette er for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Hvis du tar andre legemidler kalt statiner (legemidler brukt til å senke kolesterolet), må du gi raskt beskjed til legen hvis det oppstår uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene (se «Andre legemidler og Nilemdo»).

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å bli gravid. Legen vil gi deg råd om hvordan du slutter å bruke Nilemdo før du stanser enhver form for prevensjon.

Barn og ungdom

Nilemdo skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Bruken av Nilemdo har ikke blitt studert hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Nilemdo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du snakker med legen din hvis du bruker ett eller flere legemidler med noen av de følgende virkestoffene:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterolet og er kjent som statiner).
Risikoen for muskelsykdom kan øke når du bruker både et statin og Nilemdo. Si fra til lege umiddelbart hvis du opplever uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene.
- bosentan (brukes til å behandle en tilstand som kalles lungearteriehypertensjon).
- fimasartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk og hjertesvikt).
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (brukes til å behandle hepatitt C).

Graviditet og amming

Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror at du kan være gravid fordi det er en mulighet for at det kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du kontakte lege umiddelbart og slutte å ta Nilemdo.

- **Graviditet**

Før du starter behandlingen må du forsikre deg om at du ikke er gravid, og du må bruke sikker prevensjon, som anbefalt av lege. Hvis du bruker p-piller og får diaré eller oppkast som varer i

mer enn 2 dager, må du bruke en annen prevensjonsmetode (f.eks. kondomer eller pessar) i 7 dager etter at symptomene har løst seg.

Snakk med lege hvis du bestemmer deg for at du ønsker å bli gravid etter å ha startet behandling med Nilemdo. Det er fordi behandlingen din da må endres.

- **Amming**

Bruk ikke Nilemdo hvis du ammer, fordi det ikke er kjent om Nilemdo skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Nilemdo har ingen eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Nilemdo inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nilemdo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig.

Svelg tabletten hel. Tabletten kan tas med mat eller mellom måltider.

Dersom du tar for mye av Nilemdo

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Nilemdo

Hvis du oppdager at du har glemt:

- en dose sent på dagen, skal du ta den manglende dosen og ta neste dose til vanlig tid dagen etter.
- dosen for den foregående dagen, skal du ta tabletten din til vanlig tid og ikke ta dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

Dersom du avbryter behandling med Nilemdo

Ikke slutt å ta Nilemdo uten at legen har gitt deg beskjed om det. Da kan kolesterolet ditt begynne å stige igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheter:

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- økte nivåer av urinsyre i blodet, urinsyregikt
- smerter i skuldre, bein eller armer
- blodprøveresultater som viser unormale leververdier (kan tyde på at leverfunksjonen er påvirket)
- redusert glomerulær filtrasjonshastighet (en måte å måle hvor godt nyrene dine fungerer på)

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- redusert hemoglobin (et protein i røde blodceller som frakter oksygen)
- økt kreatinin og blod urea nitrogen (laboratorietester for nyrefunksjon)
- vektreduksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nilemdo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nilemdo

- Virkestoff er bempedoinsyre. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre.
- Andre innholdsstoffer er
 - laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2 under «Nilemdo inneholder laktose og natrium»)
 - mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460)
 - natriumstivelseglykolat (type A) (se slutten av avsnitt 2 under «Nilemdo inneholder laktose og natrium»)
 - hydroksypropylcellulose (E 463)
 - magnesiumstearat (E 470b)
 - kolloidal vannfri silika (E 551)
 - delvis hydrolysert polyvinylalkohol (E 1203), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), makrogol/PEG (E 1521)

Hvordan Nilemdo ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjerte tabletter som er hvite til off-white, ovale, preget med «180» på den ene siden og «ESP» på den andre siden. Tablettedimensjoner: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo leveres i blisterpakninger av plast/aluminium i esker med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller endose-blisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i landet du bor i.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tilvirker

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf.: +45 4484 6800

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Organon France

Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Zentiva d.o.o.

Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd

Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.

Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

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

Organon Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

Sverige

Organon Sweden AB

Tel: +46 8 502 597 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.