

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 180 mg Filmtablette enthält 28,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Weiß bis weißgraue, ovale Filmtablette mit einer Größe von ca. 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm mit der Prägung „180“ auf einer Seite und „ESP“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist

Herz-Kreislaufkrankung

Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit nachgewiesenen atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen oder einem hohen Risiko für diese, um das kardiovaskuläre Risiko durch Senkung des LDL-C-Spiegels zu reduzieren und ergänzend zur Korrektur anderer Risikofaktoren:

- bei Patienten mit der maximal verträglichen Statin-Dosis mit oder ohne Ezetimib oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit Ezetimib bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirkung auf den LDL-C-Spiegel, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die empfohlene Nilemdo-Dosis ist eine Filmtablette mit 180 mg einmal täglich.

#### *Gleichzeitige Therapie mit Simvastatin*

Wenn Nilemdo gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben, und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Nilemdo angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nilemdo bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Jede Filmtablette ist oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tablette ist im Ganzen zu schlucken.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Potenzielles Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen

Bempedoinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Nilemdo als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobulinurie annehmen und zum Tod führen.

Alle Patienten, die Nilemdo zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen, alle ungeklärten Muskelschmerzen, jede

Muskelempfindlichkeit bzw. jede Muskelschwäche unverzüglich zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, während ein Patient die Behandlung mit Nilemdo und einem Statin erhält, sind eine geringere Maximaldosis desselben Statins oder ein alternatives Statin bzw. das Absetzen von Nilemdo und die Einleitung einer alternativen lipidsenkenden Therapie unter engmaschiger Überwachung der Lipidspiegel und der Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen. Wenn eine Myopathie anhand eines Kreatinphosphokinase (CPK)-Spiegels  $> 10 \times$  obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) bestätigt wird, sind Nilemdo und alle Statine, die der Patient gleichzeitig einnimmt, unverzüglich abzusetzen.

Myositis mit einem CPK-Spiegel  $> 10 \times$  ULN wurde im Zusammenhang mit Bempedoinsäure und einer Hintergrundtherapie mit 40 mg Simvastatin in seltenen Fällen berichtet. Simvastatin-Dosen von  $> 40$  mg dürfen in Kombination mit Nilemdo nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Bempedoinsäure kann den Harnsäurespiegel im Serum aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären OAT2 erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern sowie zu einer Verschlimmerung von Gicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Prädisposition für Gicht führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nilemdo ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.

#### Erhöhte Leberenzyme

In klinischen Prüfungen wurden Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf  $> 3 \times$  ULN im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. Diese Erhöhungen waren bisher asymptomatisch und nicht mit Erhöhungen des Bilirubins auf  $\geq 2 \times$  ULN oder einer Cholestase assoziiert und haben sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie wieder auf den Ausgangswert normalisiert. Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Nilemdo ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf  $> 3 \times$  ULN persistiert (siehe Abschnitt 4.8).

#### Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Bempedoinsäure bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) und bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich sein, wenn Nilemdo angewendet wird.

#### Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

#### Maßnahmen zur Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen und eine wirksame Empfängnisverhütung begonnen werden.

Patientinnen, die östrogenbasierte orale Kontrazeptiva einnehmen, müssen über den möglichen Verlust der Wirksamkeit aufgrund von Diarrhö und/oder Erbrechen aufgeklärt werden. Die Patientinnen müssen angewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren und die Behandlung zu beenden, wenn sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt 4.6.).

## Sonstige Bestandteile

Nilemdo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 180 mg Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Bempedoinsäure

#### *Transportervermittelte Wechselwirkungen*

*In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen legen nahe, dass Bempedoinsäure, ebenso wie ihr aktiver Metabolit und ihre Glucuronidform, keine Substrate allgemein beschriebener Arzneimitteltransporter sind, mit Ausnahme von Bempedoinsäure-Glucuronid, bei dem es sich um ein OAT3-Substrat handelt.

#### *Probenecid*

Probenecid, ein Inhibitor der Glucuronidkonjugation, wurde untersucht, um die potenzielle Wirkung dieser Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure zu bewerten. Die Anwendung von Bempedoinsäure 180 mg zusammen mit Probenecid im Steady-State führte zu einem 1,7-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) von Bempedoinsäure und zu einem 1,9-fachen Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten von Bempedoinsäure (ESP15228). Ein solcher Anstieg ist klinisch nicht bedeutsam und hat keine Auswirkungen auf die Dosierungsempfehlungen.

### Auswirkungen von Bempedoinsäure auf andere Arzneimittel

#### *Statine*

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bempedoinsäure 180 mg und Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 80 mg, Pravastatin 80 mg und Rosuvastatin 40 mg wurden in klinischen Prüfungen untersucht. Die Anwendung einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg zusammen mit Bempedoinsäure 180 mg im Steady-State führte zu einem 2-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bempedoinsäure 180 mg wurde ein 1,4- bis 1,5-facher Anstieg der AUC von Atorvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin (gegeben als Einzeldosen) und/oder ihrer Hauptmetaboliten beobachtet. Ein höherer Anstieg wurde beobachtet, wenn diese Statine gleichzeitig mit einer supratherapeutischen Dosis von 240 mg Bempedoinsäure angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Transportervermittelte Wechselwirkungen*

Bempedoinsäure und sein Glucuronid führen in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Bempedoinsäure und Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (d. h. Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und Statine wie Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin [siehe Abschnitt 4.4]), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Bempedoinsäure inhibiert OAT2 *in vitro*, wobei es sich möglicherweise um den Mechanismus handelt, der für geringfügige Erhöhungen des Serumkreatinins und der Harnsäure verantwortlich ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Inhibition von OAT2 durch Bempedoinsäure kann außerdem potenziell die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OAT2 sind. Bempedoinsäure kann ferner in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OAT3 führen.

#### *Ezetimib*

Die AUC und maximale Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und seiner Glucuronidform) und Ezetimib-Glucuronid stiegen um den Faktor 1,6 bzw. 1,8 an, wenn eine

Ezetimib-Einzeldosis zusammen mit Bempedoinsäure im Steady-State eingenommen wurde. Diese Erhöhung ist wahrscheinlich auf eine Inhibition von OATP1B1 durch Bempedoinsäure zurückzuführen, die zu einer geringeren Aufnahme in der Leber und somit zu einer verminderten Elimination von Ezetimib-Glucuronid führt. Die Erhöhungen der AUC und  $C_{\max}$  von Ezetimib betrugen weniger als 20 %. Diese Anstiege sind nicht klinisch bedeutsam und haben keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlungen.

#### *Andere untersuchte Wechselwirkungen*

Bempedoinsäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Metformin oder auf die Pharmakokinetik des oralen Kontrazeptivums Norethindron/Ethinylestradiol.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Nilemdo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Bempedoinsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Bempedoinsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da Bempedoinsäure die Cholesterinsynthese und möglicherweise die Synthese anderer Cholesterinderivate, die für die normale Entwicklung des Fötus benötigt werden, vermindert, kann Nilemdo bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen. Nilemdo ist vor der Konzeption bzw. sobald eine Schwangerschaft geplant oder festgestellt wird abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bempedoinsäure bzw. deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund des Potenzials für schädliche Auswirkungen dürfen Frauen, die Nilemdo einnehmen, ihre Kinder nicht stillen. Nilemdo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Nilemdo auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien werden keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die Fertilität im Zusammenhang mit Nilemdo erwartet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nilemdo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Schlüsselstudien im Zusammenhang mit Bempedoinsäure waren Hyperurikämie (3,8 %), Schmerzen in den Extremitäten (3,1 %), Anämie (2,5 %) und Gicht (1,4 %). Mehr Patienten unter Bempedoinsäure als unter Placebo brachen die Behandlung aufgrund von Muskelkrämpfen (0,7 % versus 0,3 %), Diarrhö (0,5 % versus < 0,1 %),

Schmerzen in den Extremitäten (0,4 % versus 0) und Übelkeit (0,3 % versus 0,2 %) ab, wenngleich die Unterschiede zwischen Bempedoinsäure und Placebo nicht signifikant waren.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichteten Nebenwirkungen auf Grundlage der Inzidenzraten der Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie und den expositionsbereinigten Inzidenzraten aus der Studie CLEAR Outcomes sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Hämoglobin erniedrigt	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
	Hyperurikämie <sup>a</sup>	Häufig
	Gewichtsverlust <sup>b</sup>	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Gelegentlich
	Erhöhte Werte im Leberfunktionstest	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Häufig
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich

a. Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure im Blut erhöht

b. (CLEAR-Outcomes-Studie) Eine Gewichtsabnahme wurde nur bei Patienten mit einem Baseline-Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> beobachtet, mit einer mittleren Körpergewichtsreduktion von -2,28 kg in Monat 36. Bei Patienten mit einem Baseline-BMI von 25 bis  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> betrug die mittlere Abnahme des Körpergewichts  $\leq 0,5$  kg. Bei Patienten mit einem Ausgangs-BMI von  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> war Bempedoinsäure nicht mit einer mittleren Veränderung des Körpergewichts verbunden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Erhöhte Leberenzyme*

Erhöhungen der Serumtransaminasen (AST und/oder ALT) wurden im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie betrug die Inzidenz von Erhöhungen ( $\geq 3 \times$  ULN) der Konzentrationen der Lebertransaminasen 0,7 % bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und 0,3 % bei Placebo. In der Studie CLEAR Outcomes kam es bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten (1,6 %) ebenfalls häufiger zu Erhöhungen der Lebertransaminasewerte um  $\geq 3 \times$  ULN als bei mit Placebo behandelten Patienten (1,0 %). Diese

Erhöhungen der Transaminasen waren nicht mit anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum*

Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum wurden in klinischen Studien mit Bempedoinsäure beobachtet, und zwar möglicherweise im Zusammenhang mit einer Inhibition des renal-tubulären OAT2 (siehe Abschnitt 4.5). In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie wurde in Woche 12 ein mittlerer Anstieg der Harnsäure von 47,6 Mikromol/l (0,8 mg/dl) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte gingen nach dem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück. In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie wurde bei 1,4 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten über Gicht berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In der Studie CLEAR Outcomes wurde bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten in Monat 3 ein mittlerer Anstieg der Harnsäure um 47,6 Mikromol/l (0,8 mg/dl) im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet, und auch Gicht wurde bei den mit Bempedoinsäure behandelten Patienten (3,1 %) häufiger beobachtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (2,1 %). In beiden Behandlungsgruppen hatten Patienten, die über Gicht berichteten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Gicht in der Anamnese und/oder Ausgangs-Harnsäurespiegel über der ULN.

#### *Auswirkungen auf den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff-Spiegel im Serum*

Es wurde gezeigt, dass Bempedoinsäure den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN)-Spiegel im Serum erhöht. In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie wurden in Woche 12 ein mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum von 4,4 Mikromol/l (0,05 mg/dl) und ein mittlerer Anstieg des BUN-Spiegels im Serum von 0,61 mmol/l (1,7 mg/dl) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Kreatinins und des BUN im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf; daraufhin blieben die Werte stabil und gingen nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück. Ein ähnlicher mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum (5,8 Mikromol/l [0,066 mg/dl]) und des BUN-Spiegels im Serum (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) wurde in der Studie CLEAR Outcomes mit Bempedoinsäure beobachtet.

Die beobachteten Erhöhungen des Kreatininspiegels im Serum stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der Inhibition der OAT2-abhängigen renal-tubulären Sekretion von Kreatinin durch Bempedoinsäure (siehe Abschnitt 4.5), was eine dem Arzneimittel inhärente Substratwechselwirkung darstellt und nicht auf eine sich verschlechternde Nierenfunktion hinzuweisen scheint. Dieser Effekt ist zu berücksichtigen, wenn Veränderungen der geschätzten Kreatinin-Clearance bei Patienten unter Nilemdo-Therapie interpretiert werden, und zwar insbesondere bei Patienten mit Erkrankungen oder Arzneimitteltherapien, die eine Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance erfordern.

#### *Erniedrigtes Hämoglobin*

In klinischen Studien mit Bempedoinsäure wurden Verminderungen des Hämoglobins beobachtet. In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie wurde eine Verminderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq 20$  g/l und auf  $<$  untere Normgrenze (Lower Limit of Normal, LLN) bei 4,6 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 1,9 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Verminderungen des Hämoglobins um mehr als 50 g/l und auf  $<$  LLN wurden in den Bempedoinsäure- und Placebogruppen mit ähnlicher Inzidenz berichtet (0,2 % bzw. 0,2 %). Die Verminderungen des Hämoglobins traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte normalisierten sich nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte. Unter Patienten, die zum Studienbeginn normale Hämoglobinwerte aufwiesen, traten bei 1,4 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 0,4 % der Patienten in der Placebogruppe während der Behandlung Hämoglobinwerte unterhalb der LLN auf. In den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie wurde bei 2,5 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten Anämie berichtet. In der Studie CLEAR Outcomes wurde eine ähnliche Verminderung des Hämoglobins beobachtet, und auch Anämie wurde



bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten (4,7 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (3,9 %) häufiger berichtet.

### Ältere Population

Von den 3621 Patienten, die in den Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie mit Bempedoinsäure behandelt wurden, waren 2098 (58 %) > 65 Jahre alt. In der Studie CLEAR Outcomes waren 4141 (59 %) der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten  $\geq 65$  Jahre alt und 1066 (15 %) der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten waren  $\geq 75$  Jahre alt. Zwischen der älteren und der jüngeren Population wurde insgesamt kein Unterschied im Hinblick auf die Sicherheit beobachtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Prüfungen wurden Dosen von bis zu 240 mg/Tag (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) ohne Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität angewendet.

In tierexperimentellen Studien wurden bei Expositionen von bis zu dem 14-Fachen der Expositionen bei Patienten, die mit 180 mg Bempedoinsäure einmal täglich behandelt wurden, keine unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Nilemdo-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und es sind unterstützende Maßnahmen nach Bedarf einzuleiten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX15

#### Wirkmechanismus

Bempedoinsäure ist ein Inhibitor der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL), der das LDL-C senkt, indem die Cholesterinsynthese in der Leber gehemmt wird. ACL ist ein der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase vorgelagertes Enzym im Cholesterin-Biosyntheseweg. Bempedoinsäure erfordert eine Coenzym A (CoA)-Aktivierung durch ACSVL1 (Very long-chain acyl-CoA-synthetase 1) zu ETC-1002-CoA. ACSVL1 wird primär in der Leber und nicht in der Skelettmuskulatur exprimiert. Die Hemmung von ACL durch ETC-1002-CoA führt zu einer verminderten Cholesterinsynthese in der Leber und reduziert das LDL-C im Blut durch die Hochregulierung der Rezeptoren für Lipoprotein geringer Dichte. Zusätzlich führt die Hemmung der ACL durch ETC-1002-CoA zu einer gleichzeitigen Suppression der Biosynthese von Fettsäuren in der Leber.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung von Bempedoinsäure allein und in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Arzneimitteln reduziert LDL-C, Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C),

Apolipoprotein B (Apo B), Gesamtcholesterin (Total Cholesterol, TC) und C-reaktives Protein (CRP) bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie.

Da Diabetespatienten ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen haben, wurden in die klinischen Prüfungen zu Bempedoinsäure auch Patienten mit Diabetes mellitus aufgenommen. Im Teilkollektiv der Patienten mit Diabetes wurden geringere Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Konzentrationen beobachtet als unter Placebo (durchschnittlich 0,2 %). Bei Patienten ohne Diabetes wurden keine Unterschiede bei den HbA1c-Konzentrationen zwischen Bempedoinsäure und Placebo beobachtet, und es gab keine Unterschiede bei den Inzidenzen von Hypoglykämie.

#### *Elektrophysiologie des Herzens*

Bei einer Dosis von 240 mg (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) verlängert Bempedoinsäure das QT-Intervall in keinem klinisch relevanten Ausmaß.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie*

Die Wirksamkeit von Nilemdo wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie an 3623 erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie untersucht, wobei 2425 Patienten zu Bempedoinsäure randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten Bempedoinsäure 180 mg oder Placebo einmal täglich oral. In zwei Studien erhielten die Patienten lipidmodifizierende Hintergrundtherapien, die aus einer maximal verträglichen Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien bestanden. Es wurden zwei Studien an Patienten mit dokumentierter Statinunverträglichkeit durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in allen Phase-3-Studien war die mittlere prozentuale Reduzierung des LDL-C in Woche 12 gegenüber dem Studienbeginn im Vergleich zu Placebo.

##### *Kombinationstherapie mit Statinen*

Die Studie CLEAR Wisdom (1002-047) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 52-wöchige Phase-3-Studie zu primärer Hyperlipidämie an Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. Die Wirksamkeit von Nilemdo wurde in Woche 12 untersucht. Die Studie umfasste 779 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um entweder Bempedoinsäure (n = 522) oder Placebo (n = 257) als Zusatztherapie zu einer Behandlung mit der maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie zu erhalten. Die maximal verträgliche lipidsenkende Therapie war definiert als die maximal verträgliche Statin-Dosis (einschließlich Statin-Behandlungsschemata, bei denen keine tägliche Gabe erfolgte, sowie Schemata, bei denen die Gabe von keiner bis zu einer sehr geringen Dosis erfolgte) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Die Patienten wurden nach kardiovaskulärem Risiko und der Intensität der Statin-Behandlung bei Studienbeginn stratifiziert. Patienten, die Simvastatin 40 mg/ Tag oder eine höhere Dosis erhielten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt betrug das mittlere Alter bei Studienbeginn 64 Jahre (Bereich: 28 bis 91 Jahre); 51 % waren  $\geq 65$  Jahre alt, 36 % waren Frauen, 94 % waren Weiße, 5 % waren Schwarze und 1 % waren Asiaten. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 3,1 mmol/l (120,4 mg/ml). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 91 % der Patienten eine Statintherapie, und 53 % erhielten eine hochintensive Statintherapie. Bempedoinsäure reduzierte das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC.

Die Studie CLEAR Harmony (1002-040) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte 52-wöchige Phase-3-Studie zu primärer Hyperlipidämie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bempedoinsäure bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. Die Wirksamkeit von Nilemdo wurde in Woche 12 untersucht. Die Studie umfasste 2230 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um entweder Bempedoinsäure (n = 1488) oder Placebo (n = 742) als Zusatztherapie zu einer maximal verträglichen lipidsenkenden

Therapie zu erhalten. Die maximal verträgliche lipidsenkende Therapie war definiert als die maximal verträgliche Statin-Dosis (einschließlich Statin-Behandlungsschemata, bei denen keine tägliche Gabe erfolgte, sowie Schemata, bei denen die Gabe einer sehr geringen Dosis erfolgte) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien. Patienten, die Simvastatin 40 mg pro Tag oder höher erhielten sowie Patienten unter Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt betrug das mittlere Alter zum Studienbeginn 66 Jahre (Bereich: 24 bis 88 Jahre); 61 % waren  $\geq 65$  Jahre alt, 27 % waren Frauen, 96 % waren Weiße, 3 % waren Schwarze und 1 % waren Asiaten. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 2,7 mmol/l (103,2 mg/dl). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten alle Patienten eine Statintherapie, und 50 % erhielten eine hochintensive Statintherapie. Bempedoinsäure reduzierte das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant ( $p < 0,001$ ). In der Bempedoinsäure-Gruppe erreichte ein signifikant höherer Anteil von Patienten als in der Placebo-Gruppe (32 % versus 9 %,  $p < 0,001$ ) einen LDL-C-Wert von  $< 1,81$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl); Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Wirkungen der Behandlung mit Nilemdo im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12**

	Studie CLEAR Wisdom (1002-047) (N = 779)		Studie CLEAR Harmony (1002-040) (N = 2230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1488	Placebo n = 742
LDL-C <sup>a</sup> , n	498	253	1488	742
KQ-Mittelwert	-15,1	2,4	-16,5	1,6
Non-HDL-C <sup>a</sup> , n	498	253	1488	742
KQ-Mittelwert	-10,8	2,3	-11,9	1,5
Apo B <sup>a</sup> , n	479	245	1485	736
KQ-Mittelwert	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC <sup>a</sup> , n	499	253	1488	742
KQ-Mittelwert	-9,9	1,3	-10,3	0,8

Apo B = Apolipoprotein B; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KQ = Kleinste Quadrate; TC = Total Cholesterol (Gesamtcholesterin), SE = Standard Error (Standardfehler).

Statin-Hintergrundbehandlung (1002-047): Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin und Lovastatin.

Statin-Hintergrundbehandlung (1002-040): Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin.

- a. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Studienbeginn wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) analysiert, mit Behandlungs- und Randomisierungsstrata als Faktoren und Ausgangs-Lipidparametern als Kovariate.

#### *Patienten mit Statinunverträglichkeit*

Die Studie CLEAR Tranquility (1002-048) war eine 12-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zu primärer Hyperlipidämie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Nilemdo gegenüber Placebo bei der Reduzierung des LDL-C-Werts bei zusätzlicher Gabe zu Ezetimib bei Patienten mit erhöhtem LDL-C-Wert, die eine Statin-Intoleranz in der Anamnese aufwiesen und nicht mehr als die geringste zugelassene Anfangsdosis eines Statins vertrugen. Die Studie umfasste 269 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um 12 Wochen lang entweder Bempedoinsäure (n = 181) oder Placebo (n = 88) als Zusatztherapie zu Ezetimib 10 mg täglich zu erhalten.

Insgesamt betrug das mittlere Alter bei Studienbeginn 64 Jahre (Bereich: 30 bis 86 Jahre), 55 % waren  $\geq 65$  Jahre alt, 61 % waren Frauen, 89 % waren Weiße, 8 % waren Schwarze, 2 % waren Asiaten und 1 % waren Sonstige. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 33 % der Patienten unter Bempedoinsäure gegenüber 28 % der Patienten unter Placebo eine Statin-Therapie bei maximal den geringsten zugelassenen Dosen.

Bempedoinsäure führte, verglichen mit Placebo, zu einer signifikanten Reduzierung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche 12 ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 3).

Die Studie CLEAR Serenity (1002-046) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-3-Studie zu primärer Hyperlipidämie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Nilemdo im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit erhöhtem LDL-C, die eine Statinunverträglichkeit hatten oder zwei oder mehr Statine, von denen eines bei der niedrigsten Dosis gegeben wurde, nicht vertrugen. Patienten, die eine Dosis vertrugen, die geringer war als die zugelassene Anfangsdosis eines Statins, durften während der Studie weiterhin diese Dosis erhalten. Die Wirksamkeit von Bempedoinsäure wurde in Woche 12 untersucht. Die Studie umfasste 345 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um 24 Wochen lang entweder Bempedoinsäure ( $n = 234$ ) oder Placebo ( $n = 111$ ) zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 8 % der Patienten unter Bempedoinsäure im Vergleich zu 10 % der Patienten unter Placebo eine Statintherapie bei einer geringeren als der niedrigsten zugelassenen Dosis, und 36 % Patienten unter Bempedoinsäure im Vergleich zu 30 % der Patienten unter Placebo erhielten andere lipidmodifizierende Therapien ohne Statine.

Insgesamt betrug das mittlere Alter zum Studienbeginn 65 Jahre (Bereich: 26 bis 88 Jahre); 58 % waren  $\geq 65$  Jahre alt, 56 % waren Frauen, 89 % waren Weiße, 8 % waren Schwarze, 2 % waren Asiaten und 1 % waren Sonstige. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 4,1 mmol/l (157,6 mg/dl).

Bempedoinsäure reduzierte im Vergleich zu Placebo das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 signifikant ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 3).

#### *Behandlung ohne lipidmodifizierende Therapien*

In der Studie CLEAR Serenity (1002-046) erhielten 133 Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und 67 Patienten in der Placebo-Gruppe keine lipidsenkenden Hintergrundtherapien. Bempedoinsäure führte in dieser Untergruppe von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduzierung des LDL-C-Werts. Der Unterschied zwischen Bempedoinsäure und Placebo bei der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C vom Studienbeginn bis Woche 12 betrug -22,1 % (KI: -26,8 %, -17,4 %;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3: Wirkungen der Behandlung mit Nilemdo im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Statinunverträglichkeit – mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12**

	Studie CLEAR Tranquility (1002-048) (N = 269)		Studie CLEAR Serenity (1002-046) (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Placebo n = 88	Nilemdo n = 234	Placebo n = 111
LDL-C <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
KQ-Mittelwert	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
Non-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
KQ-Mittelwert	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
Apo B <sup>a</sup> , n	174	81	218	104
KQ-Mittelwert	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC <sup>a</sup> , n	176	82	224	107
KQ-Mittelwert	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

Apo B = Apolipoprotein B; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KQ = Kleinste Quadrate; TC = Total Cholesterol (Gesamtcholesterin).

Statin-Hintergrundbehandlung (1002-048): Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin.

Statin-Hintergrundbehandlung (1002-036): Atorvastatin, Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin.

- a. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Studienbeginn wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) analysiert, mit Behandlungs- und Randomisierungsstrata als Faktoren und Ausgangs-Lipidparametern als Kovariate.

In allen vier Studien wurden die maximalen LDL-C-senkenden Wirkungen bereits in Woche 4 beobachtet, und die Wirksamkeit wurde während der gesamten Studien aufrechterhalten. Diese Ergebnisse waren in jeder Studie über alle untersuchten Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Herkunft, Diabetes in der Anamnese, LDL-C-Wert zum Studienbeginn, Body-Mass-Index (BMI), HeFH-Status und Hintergrundtherapien.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse*

Die Studie CLEAR Outcomes (1002-043) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, ereignisgesteuerte Studie an 13970 erwachsenen Patienten mit nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (CVD; kardiovaskuläre Erkrankung) (70 %) oder mit hohem Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) (30 %). Patienten mit einer nachgewiesenen CVD hatten in der Anamnese nachweislich eine koronare Herzkrankheit, eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder eine zerebrovaskuläre atherosklerotische Erkrankung. Patienten ohne nachgewiesene CVD galten als Patienten mit hohem CVD-Risiko, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: (1) Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) bei Frauen über 65 Jahren oder Männern über 60 Jahren oder (2) ein Reynolds-Risiko-Score > 30 % oder ein SCORE-Risiko-Score > 7,5 % über 10 Jahre oder (3) ein koronarer Calcium-Score > 400 Agatston-Einheiten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vergangenheit. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Nilembo 180 mg pro Tag (n = 6992) oder Placebo (n = 6978) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien, die auch sehr niedrig dosierte Statine umfassen konnten. Insgesamt wurden über 95 % der Patienten bis zum Ende der Studie oder bis zum Tod nachbeobachtet, und weniger als 1 % der Patienten konnten nicht nachverfolgt werden (Lost-to-Follow-up). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,4 Jahre.

Bei Studienbeginn lag das Durchschnittsalter bei 65,5 Jahren, 48 % der Teilnehmer waren Frauen, 91 % waren weiß. Zu den ausgewählten zusätzlichen Merkmalen bei Studienbeginn gehörten Bluthochdruck (85 %), Diabetes mellitus (46 %), Prädiabetes (42 %), aktueller Tabakkonsum (22 %), eGFR < 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> (21 %) und ein mittlerer Body-Mass-Index von 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere LDL-C-Wert bei Studienbeginn lag bei 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Bei Studienbeginn erhielten 41 % der Patienten mindestens eine lipidmodifizierende Therapie, darunter Ezetimib (12 %) und sehr niedrig dosierte Statine (23 %).

Nilembo verringerte das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskulären Ereignisse (MACE-4), bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder koronarer Revaskularisation, im Vergleich zu Placebo signifikant um 13 % (Hazard Ratio: 0,87; 95%-KI: 0,79; 0,96; p = 0,0037); und das Risiko für den wichtigsten sekundären kombinierten Endpunkt MACE-3 (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) wurde im Vergleich zu Placebo signifikant um 15 % reduziert (Hazard Ratio: 0,85; 95%-KI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Das Ergebnis des primären kombinierten Endpunkts war im Allgemeinen über die vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent (einschließlich des Ausgangsalters, der Rasse, der ethnischen Herkunft, des Geschlechts, der LDL-C-Kategorie, der Verwendung von Statinen, Ezetimib sowie von Diabetes). Die Wirkungen von Nilembo auf die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts umfassten eine 27%ige Verringerung des Risikos eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts und eine 19%ige Verringerung des Risikos einer koronaren Revaskularisierung im Vergleich zu Placebo. Bei der Verringerung des Risikos eines nicht-tödlichen Schlaganfalls und des Risikos eines kardiovaskulären Todes gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse des primären und des wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkts sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz des primären Endpunkts MACE-4 und des sekundären Endpunkts MACE-3 sind in den nachstehenden Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts MACE-4 verläuft nach Monat 6 getrennt.

Darüber hinaus betrug der Unterschied zwischen Nilembo und Placebo bei der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Monat 6 -20 % (95%-KI: -21 %, -19 %).

**Tabelle 4: Wirkung von Nilemdo auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse**

	<b>Nilemdo N = 6992</b>	<b>Placebo N = 6978</b>	<b>Nilemdo vs. Placebo</b>
<b>Endpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Hazard Ratio<sup>a</sup> (95%-KI) <i>p</i>-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Primärer kombinierter Endpunkt</b>			
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
<b>Komponenten des primären Endpunkts</b>			
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronare Revaskularisation	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Kardiovaskulärer Tod	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
<b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b>			
Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Koronare Revaskularisation	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

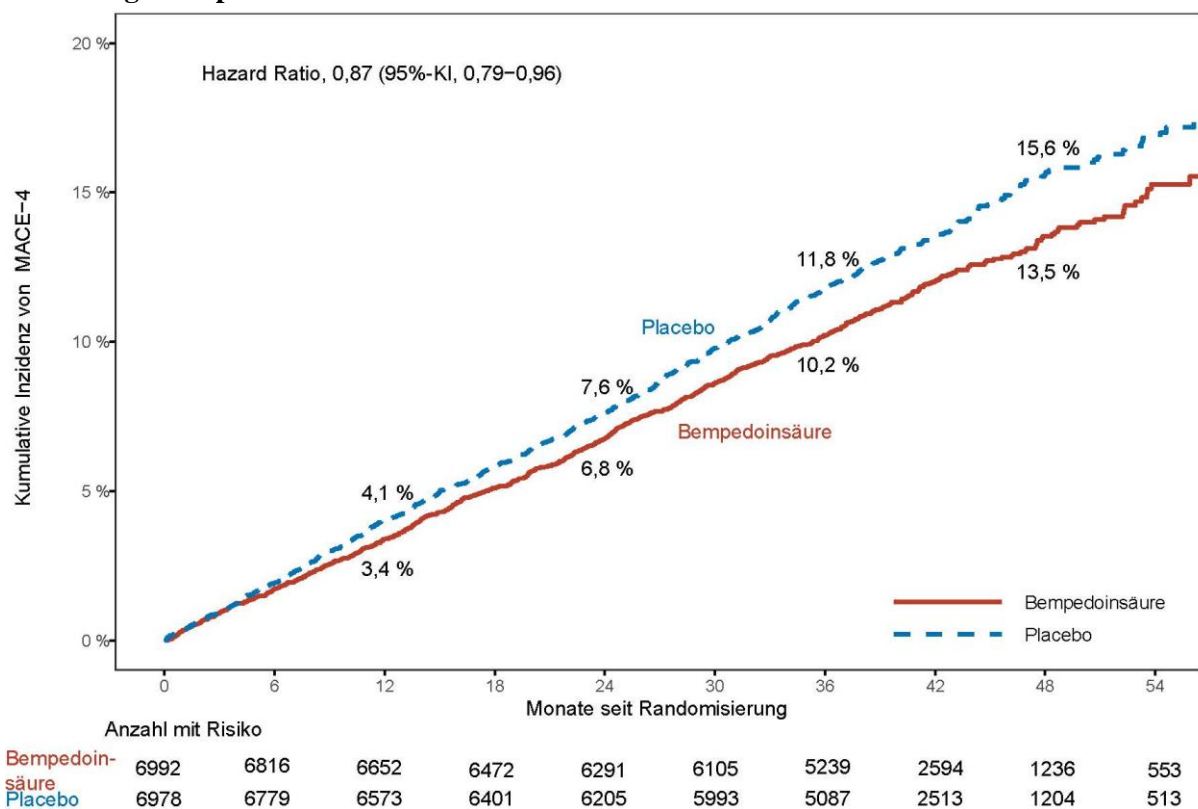
KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events); NS: nicht signifikant;

a. Das Hazard Ratio und das entsprechende 95%-KI basieren auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das die Behandlung als erklärende Variable berücksichtigt.

b. Der *p*-Wert basiert auf dem Log-Rank-Test.

Hinweis: Diese Tabelle zeigt auch die Zeit bis zum ersten Auftreten jeder der Komponenten von MACE; Patienten können mehr als einer Kategorie zugeordnet werden.

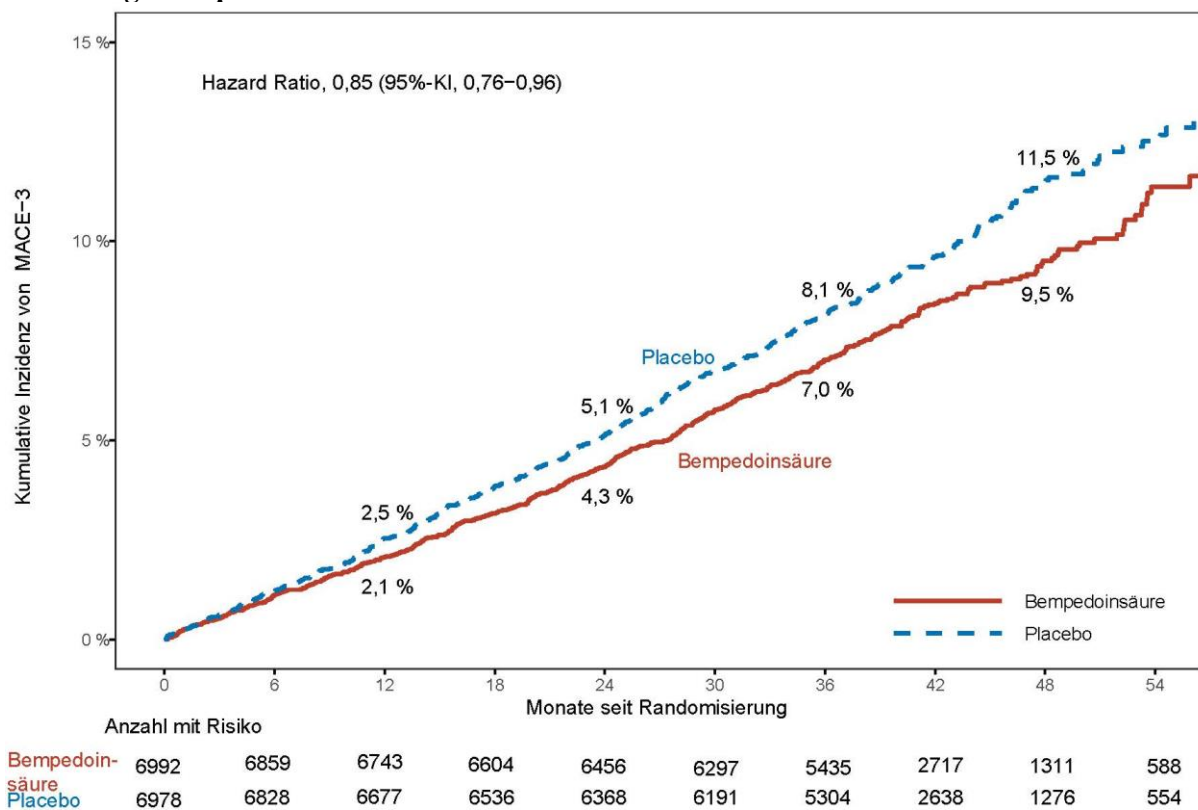
**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Auftreten von MACE-4**



MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events)

Hinweis: MACE-4 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder koronarer Revaskularisation.

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Auftreten von MACE-3**



MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events)

Hinweis: MACE-3 ist definiert als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bempedoinsäure eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Population im Alter von 4 bis unter 18 Jahren bei der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Pharmakokinetische Daten legen nahe, dass Bempedoinsäure mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Konzentration von 3,5 Stunden resorbiert wird, wenn sie als Nilemdo 180 mg Tabletten verabreicht wird. Sofern nicht anders angegeben, werden die pharmakokinetischen Parameter von Bempedoinsäure als der Mittelwert (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]) dargestellt. Bempedoinsäure kann als Prodrug angesehen werden, das intrazellulär durch ACSVL1 zu ETC-1002-CoA aktiviert wird. Die  $C_{\max}$  und AUC im Steady-State nach Anwendung mehrerer Dosen bei Patienten mit Hypercholesterinämie lagen bei 24,8 (6,9) Mikrogramm/ml bzw. 348 (120) Mikrogramm h/ml. Die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure im Steady-State war im Allgemeinen über einen Bereich von 120 mg bis 220 mg hinweg linear. Es gab keine zeitabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik von Bempedoinsäure nach wiederholter Anwendung bei der empfohlenen Dosis, und der Steady-State von Bempedoinsäure wurde nach 7 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Bempedoinsäure betrug ca. 2,3.

Die gleichzeitige Gabe von Nahrung hatte keine Auswirkungen auf die orale Bioverfügbarkeit von Bempedoinsäure, wenn diese als Nilemdo 180 mg Tabletten angewendet wurde. Nahrung verringert die Resorptionsgeschwindigkeit von Bempedoinsäure; die Konstante der Resorptionsrate in Kombination mit Nahrung beträgt 0,32/h.

### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Bempedoinsäure betrug 18 l. Die Plasmaproteinbindung von Bempedoinsäure, ihrem Glucuronid und ihrem aktiven Metaboliten, ESP15228, betrug 99,3 %, 98,8 % bzw. 99,2 %. Es findet keine Verteilung von Bempedoinsäure in rote Blutkörperchen statt.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zu metabolischen Wechselwirkungen legen nahe, dass Bempedoinsäure sowie ihr aktiver Metabolit und ihre Glucuronid-Formen nicht von Cytochrom-P450-Isoenzymen metabolisiert werden und diese nicht inhibieren oder induzieren.

Der primäre Eliminationsweg für Bempedoinsäure ist durch die Verstoffwechselung zum Acylglucuronid. Bempedoinsäure wird außerdem basierend auf Aldo-Keto-Reduktase-Aktivität, die *in vitro* in menschlicher Leber beobachtet wurde, reversibel zu einem aktiven Metaboliten (ESP15228) umgewandelt. Das mittlere Verhältnis der Plasma-AUC zwischen dem Metaboliten und der Ausgangssubstanz für ESP15228 nach wiederholter Dosierung betrug 18 % und blieb im Zeitverlauf konstant. Beide Verbindungen werden *in vitro* von UDP-Glucuronosyltransferase-2B7 (UGT2B7) zu inaktiven Glucuronid-Konjugaten umgewandelt. Bempedoinsäure, ESP15228 und ihre jeweiligen konjugierten Formen wurden im Plasma nachgewiesen, wobei Bempedoinsäure den Großteil (46 %) der  $AUC_{0-48h}$  ausmacht und Glucuronid der Faktor mit der zweithöchsten Prävalenz (30 %) ist. ESP15228 und sein Glucuronid machten 10 % bzw. 11 % der Plasma- $AUC_{0-48h}$  aus.

Die  $C_{\max}$  und AUC im Steady-State des gleich wirksamen aktiven Metaboliten (ESP15228) von Bempedoinsäure bei Patienten mit Hypercholesterinämie lagen bei 3,0 (1,4) Mikrogramm/ml bzw. 54,1 (26,4) Mikrogramm h/ml. ESP15228 hatte basierend auf der systemischen Exposition und den



pharmakokinetischen Eigenschaften wahrscheinlich einen geringfügigen Anteil an der klinischen Gesamtkativität von Bempedoinsäure.

### Elimination

Die Steady-State-Clearance (CL/F) von Bempedoinsäure, die anhand einer pharmakokinetischen (PK) Populationsanalyse bei Patienten mit Hypercholesterinämie ermittelt wurde, betrug 12,1 ml/min nach einmal täglicher Gabe; die renale Clearance von unveränderter Bempedoinsäure machte weniger als 2 % der Gesamt-Clearance aus. Die mittlere (SD) Halbwertszeit von Bempedoinsäure beim Menschen betrug 19 (10) Stunden im Steady-State.

Nach einzelner oraler Anwendung von 240 mg Bempedoinsäure (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) wurden 62,1 % der Gesamtdosis (Bempedoinsäure und ihre Metaboliten) im Urin wiedergefunden, primär als das Acylglucuronid-Konjugat von Bempedoinsäure, und 25,4 % wurden in den Fäzes wiedergefunden. Weniger als 5 % der angewendeten Dosis wurden als unveränderte Bempedoinsäure in den Fäzes und im Urin zusammen ausgeschieden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure wurde in Einzeldosisstudien und pharmakokinetischen Populationsanalysen bei Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Nierenfunktionsstörung untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion war die AUC von Bempedoinsäure bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,4-Fache bis 2,2-Fache erhöht. Bei Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), denen Bempedoinsäure (Einzeldosis 180 mg) 1 Stunde vor der Hämodialyse (HD) verabreicht wurde, sowie bei Probanden mit ESRD, denen Bempedoinsäure 23 Stunden nach der HD verabreicht wurde, war die AUC von Bempedoinsäure im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 1,47-Fache (90 %-KI: 1,01; 2,15) bzw. um das 1,75-Fache (90 %-KI: 1,15; 2,68) erhöht.

Die renale Ausscheidung stellt einen Nebenweg der Elimination der gesamten unveränderten Bempedoinsäure dar (siehe Abschnitt 5.2, Elimination), und die geometrischen mittleren AUC-Expositionen lagen in Einzeldosisstudien bei Probanden mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung bis hin zu ESRD unter HD zwischen 392 und 480 Mikrogramm·h/ml.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure und ihrem Metaboliten (ESP15228) wurde bei Patienten mit normaler Leberfunktion oder leichter bzw. mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) nach einer Einzeldosis untersucht (n = 8/Gruppe). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion waren die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Bempedoinsäure bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 11 % bzw. 22 % und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 14 % bzw. 16 % verringert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass dies zu einer geringeren Wirksamkeit führt. Daher ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung notwendig. Bempedoinsäure wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.

#### *Sonstige besondere Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure war von Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft nicht beeinflusst. Körpergewicht war eine statistisch signifikante Kovariate. Das niedrigste Körpergewichtsquartil (< 73 kg) war mit einer ca. 30 % höheren Exposition assoziiert. Die höhere Exposition war klinisch nicht signifikant, und es werden keine Dosisanpassungen auf Grundlage des Körpergewichts empfohlen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Im Rahmen der Standardreihe von Genotoxizitätsstudien wurde kein mutagenes oder klastogenes Potenzial von Bempedoinsäure festgestellt. In die gesamte Lebensspanne umfassenden

Karzinogenitätsstudien an Nagetieren erhöhte Bempedoinsäure die Inzidenz von hepatozellulären Tumoren und follikulären Schilddrüsentumoren bei männlichen Ratten sowie die Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen. Da es sich hierbei um übliche Tumoren handelt, die in die gesamte Lebensspanne umfassenden Bioassays bei Nagetieren beobachtet werden, und der Mechanismus für die Tumorgenese eine sekundäre Wirkung einer nagetierspezifischen Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR)-alpha-Aktivierung ist, wird nicht davon ausgegangen, dass diese Tumoren ein Risiko für den Menschen bedeuten.

Erhöhtes Lebergewicht und hepatozelluläre Hypertrophie wurden nur bei Ratten bei  $\geq 30$  mg/kg/Tag bzw. dem 4-Fachen der Exposition des Menschen bei 180 mg beobachtet und bildeten sich nach der 1-monatigen Erholungsphase teilweise zurück. Reversible, nicht schädliche Veränderungen von Laborparametern, die auf diese Auswirkungen auf die Leber hinweisen, Verminderungen der Parameter für rote Blutkörperchen und Blutgerinnung sowie Erhöhungen des Harnstoffstickstoffs und des Kreatinins wurden sowohl bei Ratten als auch Affen bei tolerierten Dosen beobachtet. Das NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung) im Hinblick auf schädliche Auswirkungen in den chronischen Studien betrug bei Ratten und Affen 10 mg/kg/Tag bzw. 60 mg/kg/Tag und war mit Expositionen verbunden, die niedriger bzw. um das 15-Fache höher waren als die Exposition beim Menschen bei 180 mg.

Bempedoinsäure war bei trächtigen Kaninchen für Embryonen oder Föten in Dosen von bis zu 80 mg/kg/Tag bzw. dem 12-Fachen der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg nicht teratogen oder toxisch. Trächtige Ratten, denen Bempedoinsäure während der Organogenese in Dosen von 10 mg/kg/Tag, 30 mg/kg/Tag und 60 mg/kg/Tag gegeben wurde, hatten bei  $\geq 30$  mg/kg/Tag bzw. dem 4-Fachen der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg eine verminderte Anzahl lebensfähiger Föten und ein reduziertes fetales Körpergewicht. Bei allen Dosen bei Expositionen unterhalb der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg wurde eine erhöhte Inzidenz von fetalen Skelett-Befunden (gekrümmte Scapula und Rippen) beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung traten bei trächtigen Ratten, denen Bempedoinsäure während der gesamten Trächtigkeit und Laktation in einer Dosis von 5 mg/kg/Tag, 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag verabreicht wurde, bei  $\geq 20$  mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf das Muttertier auf sowie bei  $\geq 10$  mg/kg/Tag Reduzierungen der Anzahl der lebenden Jungtiere sowie deren Überleben, des Wachstums sowie des Lernverhaltens und des Gedächtnisses der Jungtiere; dabei war die Exposition der Muttertiere bei 10 mg/kg/Tag niedriger als die Exposition beim Menschen bei 180 mg.

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Nilemdo auf die Fertilität des Menschen vor. Die Anwendung von Bempedoinsäure bei männlichen und weiblichen Ratten vor der Paarung und bis einschließlich zum 7. Gestationstag bei Weibchen führte bei  $\geq 30$  mg/kg/Tag zu Veränderungen des Sexualzyklus, einer verminderten Anzahl von Gelbkörpern sowie einer verminderten Anzahl von Implantationen, aber zu keinen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Spermienparameter bei 60 mg/kg/Tag (um das 4- bzw. 9-Fache höher als die Exposition beim Menschen bei 180 mg).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463)  
Magnesiumstearat (E 470b)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

## Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC)/ Aluminium.

Packungsgrößen von 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten.

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid (PVC)/ Aluminium.

Packungsgrößen von 10 × 1, 50 × 1 oder 100 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Daichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstraße 48

81379 München

Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1425/001 - 011

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. April 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstraße 1  
85276 Pfaffenhofen  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nilemdo 180 mg Filmtabletten  
Bempedoinsäure

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 180 mg Bempedoinsäure.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

10 Filmtabletten

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

30 Filmtabletten

84 Filmtabletten

90 Filmtabletten

98 Filmtabletten

100 Filmtabletten

10 × 1 Filmtablette

50 × 1 Filmtablette

100 × 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nilemdo 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nilembo 180 mg Filmtabletten  
Bempedoinsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Daiichi-Sankyo (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Nilemdo 180 mg Filmtabletten**

Bempedoinsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Nilemdo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nilemdo beachten?
3. Wie ist Nilemdo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nilemdo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Nilemdo und wofür wird es angewendet?**

##### **Was Nilemdo ist und wie es wirkt**

Nilemdo ist ein Arzneimittel, das die Spiegel des „schlechten“ Cholesterins (auch „LDL-Cholesterin“ genannt), einer Art von Fett, im Blut senkt. Nilemdo kann auch dazu beitragen, das kardiovaskuläre Risiko zu verringern, indem es den Spiegel des „schlechten“ Cholesterins senkt.

Nilemdo enthält den Wirkstoff Bempedoinsäure, der inaktiv ist, bis er in die Leber eintritt und dort zu seiner aktiven Form umgewandelt wird. Bempedoinsäure vermindert die Produktion von Cholesterin in der Leber und erhöht die Entfernung von LDL-Cholesterin aus dem Blut, indem sie ein Enzym (ATP-Citrat-Lyase) blockiert, das für die Produktion von Cholesterin benötigt wird.

##### **Wofür Nilemdo angewendet wird**

- Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie; dabei handelt es sich um Erkrankungen, die einen hohen Cholesterinspiegel im Blut verursachen. Es wird zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät gegeben.
- Bei Erwachsenen mit hohem Cholesterinspiegel im Blut, die bereits an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden oder andere Erkrankungen haben, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen.

Nilemdo wird gegeben:

- wenn Sie bereits ein Statin (wie z. B. Simvastatin, ein häufig angewendetes Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel) verwendet haben und dadurch Ihr LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt wird;
- allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht verträglich sind oder nicht angewendet werden können.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nilemdo beachten?**

### **Nilemdo darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Bempedoinsäure, oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwanger sind;
- wenn Sie stillen;
- wenn Sie täglich mehr als 40 mg Simvastatin (ein anderes Arzneimittel zur Senkung des Cholesterins) einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nilemdo einnehmen:

- wenn Sie jemals Gicht hatten;
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben;
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.

Ihr Arzt kann einen Bluttest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von Nilemdo zusammen mit einem Statin beginnen. Dadurch soll überprüft werden, wie gut Ihre Leber arbeitet.

Wenn Sie andere Arzneimittel, sogenannte Statine (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels), einnehmen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt über jegliche ungeklärten Muskelschmerzen sowie jede ungeklärte Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche (siehe „Einnahme von Nilemdo zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten, wie Sie die Einnahme von Nilemdo beenden können, bevor Sie jegliche Form der Empfängnisverhütung beenden.

### **Kinder und Jugendliche**

Nilemdo darf Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Nilemdo wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

### **Einnahme von Nilemdo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie (ein) Arzneimittel einnehmen, das/die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält/enhalten:

- Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (zur Senkung des Cholesterins und unter der Bezeichnung „Statine“ bekannt).  
Das Risiko einer Muskelerkrankung kann erhöht sein, wenn sowohl ein Statin als auch Nilemdo eingenommen werden. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich über alle ungeklärten Muskelschmerzen sowie jede ungeklärte Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche.
- Bosentan (wird zur Behandlung einer Erkrankung mit der Bezeichnung „pulmonale arterielle Hypertonie“ angewendet).
- Fimasartan (wird zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz angewendet).
- Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir (wird zur Behandlung von Hepatitis C angewendet).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder vermuten, schwanger zu sein, da die Möglichkeit besteht, dass dieses Arzneimittel das

ungeborene Kind schädigen kann. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt an und brechen Sie die Einnahme von Nilemdo ab.

- **Schwangerschaft**

Vor Beginn der Behandlung sollten Sie bestätigen, dass Sie nicht schwanger sind und eine wirksame Verhütungsmethode gemäß den Anweisungen Ihres Arztes anwenden. Wenn Sie Verhütungspillen anwenden und an Durchfall oder Erbrechen leiden, der/das länger als 2 Tage anhält, müssen Sie nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Kondome, Diaphragma) anwenden.

Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Nilemdo entscheiden, dass Sie schwanger werden möchten, informieren Sie Ihren Arzt, da Ihre Behandlung geändert werden muss.

- **Stillzeit**

Sie dürfen Nilemdo nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da nicht bekannt ist, ob Nilemdo in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nilemdo hat keinen oder geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nilemdo enthält Lactose und Natrium**

Bitte nehmen Sie Nilemdo erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Nilemdo einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Nahrung oder zwischen den Mahlzeiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Nilemdo eingenommen haben, als Sie sollten**

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Nilemdo vergessen haben**

Wenn Sie feststellen, dass:

- Sie eine Dosis spät am Tag vergessen haben, nehmen Sie die versäumte Dosis ein, und nehmen Sie die nächste Dosis zu Ihrer regulären Uhrzeit am nächsten Tag ein.
- Sie die Dosis des vorherigen Tages vergessen haben, nehmen Sie Ihre Tablette zur regulären Uhrzeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Nilemdo abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Nilemdo nicht ohne Erlaubnis Ihres Arztes ab, da Ihr Cholesterin anderenfalls wieder ansteigen kann.



Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können mit folgenden Häufigkeiten auftreten:

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- erhöhte Konzentrationen von Harnsäure im Blut, Gicht
- Schmerzen in Schultern, Beinen oder Armen
- Ergebnisse in Bluttests, die auf Abnormalitäten der Leber hinweisen
- verringerte glomeruläre Filtrationsrate (eine Messgröße dafür, wie gut Ihre Nieren arbeiten)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- vermindertes Hämoglobin (ein Protein in den roten Blutkörperchen, das Sauerstoff transportiert)
- erhöhtes Kreatinin und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte (Labortest der Nierenfunktion)
- Gewichtsverlust

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Nilemdo aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Karton nach „EXP/verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

##### **Was Nilemdo enthält**

- Der Wirkstoff ist Bempedoinsäure. Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Lactose-Monohydrat (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Nilemdo enthält Lactose und Natrium“)
  - mikrokristalline Cellulose (E 460)

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Nilemdo enthält Lactose und Natrium“)
- Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463)
- Magnesiumstearat (E 470b)
- Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
- Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521)

### **Wie Nilemdo aussieht und Inhalt der Packung**

Die Filmtabletten sind weiß bis weißgrau und oval, mit der Prägung „180“ auf einer Seite und „ESP“ auf der anderen Seite. Tablettenmaße: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo ist in Blisterpackungen aus Kunststoff/Aluminium in Kartons mit je 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Kartons mit 10 × 1, 50 × 1 oder 100 × 1 Filmtablette erhältlich.

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Deutschland

### **Hersteller**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstraße 1  
85276 Pfaffenhofen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60

**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**

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

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.