

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nilemdo 180 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg bempedoïnezuur.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 180 mg filmomhulde tablet bevat 28,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tablet van ongeveer $13,97 \times 6,60 \times 4,80$ mm, met de inscriptie “180” aan één kant en “ESP” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nilemdo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair) of gemengde dyslipidemie als aanvulling op een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine samen met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten die niet in staat zijn hun doelen voor ‘low-density lipoprotein’-cholesterol (LDL-C) te bereiken met de maximaal tolereerbare dosis van een statine (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4) of,
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Nilemdo is eenmaal daags één filmomhulde tablet van 180 mg.

Gelijktijdige simvastatinetherapie

Wanneer Nilemdo samen met simvastatine wordt toegediend, moet de dosis simvastatine worden beperkt tot 20 mg per dag (of 40 mg per dag voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun behandeldoel met een lagere dosis niet hebben bereikt en wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), en patiënten met nieraandoeningen in het eindstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht. Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nilemdo wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B) is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Periodieke leverfunctietests moeten worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nilemdo bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Elke filmomhulde tablet moet oraal worden ingenomen met of zonder voedsel. De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdig gebruik met simvastatine > 40 mg per dag (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel risico op myopathie bij gelijktijdig gebruik van statines

Bempedoïnezuur verhoogt de plasmaconcentraties van statines (zie rubriek 4.5). Patiënten die Nilemdo als aanvullende therapie bij een statine krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van hoge doses statines. Statines veroorzaken soms myopathie. In zeldzame gevallen kan myopathie de vorm aannemen van rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, en kan dit leiden tot een dodelijke afloop. Alle patiënten die Nilemdo in aanvulling op een statine krijgen, moeten worden geïnformeerd over het potentieel verhoogde risico op myopathie en moeten eventuele onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk melden. Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt een behandeling ondergaat met Nilemdo en een statine, moet een lagere dosering van dezelfde statine of een alternatieve statine, of beëindiging van Nilemdo en het opstarten van een alternatieve lipidenverlagende behandeling worden overwogen onder nauwlettende monitoring van het lipidegehalte en de bijwerkingen. Als de myopathie wordt bevestigd door een creatinefosfokinase (CPK)-spiegel > 10 × bovengrens van normaal (ULN), moeten Nilemdo en eventuele statines die de patiënt gelijktijdig inneemt onmiddellijk worden stopgezet.

Myositis met een CPK-spiegel > 10 × ULN werd zelden gemeld met bempedoïnezuur en achtergrondtherapie met simvastatine 40 mg. Er mag geen gebruik worden gemaakt van doses simvastatine > 40 mg gelijktijdig met Nilemdo (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Verhoogde concentratie urinezuur in het serum

Bempedoïnezuur kan het gehalte aan urinezuur in het serum verhogen door remming van de organische aniontransporter (OAT) 2 in de niertubuli en kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en jicht teweegbrengen bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van jicht of met aanleg voor jicht (zie rubriek 4.8). De behandeling met Nilemdo moet worden stopgezet als zich hyperurikemie voordoet die gepaard gaat met symptomen van jicht.

Verhoogde concentratie leverenzymen

In klinisch onderzoek zijn verhogingen $> 3 \times \text{ULN}$ in de leverenzymen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) gemeld met bempedoïnezuur. Deze verhogingen waren asymptomatisch en gingen niet gepaard met verhogingen $\geq 2 \times \text{ULN}$ in bilirubine of met cholestase en keerden terug naar baseline bij voortgezette behandeling of na stopzetting van de behandeling. Bij het starten van de therapie moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. De behandeling met Nilemdo moet worden stopgezet als een toename van transaminasen van $> 3 \times \text{ULN}$ aanhoudt (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) is er beperkte ervaring met bempedoïnezuur, en patiënten met ESRD die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2). Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nilemdo wordt toegediend.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2). Periodieke leverfunctietests moeten worden overwogen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Patiënten moet worden geadviseerd te stoppen met het innemen van Nilemdo voordat zij anticonceptiemaatregelen stopzetten als zij zwanger willen worden.

Hulpstoffen

Nilemdo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet van 180 mg (dagelijkse dosis), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op bempedoïnezuur

Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties

In onderzoeken naar de interactie met geneesmiddelen *in vitro* wordt gesuggereerd dat bempedoïnezuur, evenals de actieve metabooliet en de glucuronidevorm ervan, geen substraat zijn van algemeen gekarakteriseerde geneesmiddeltransporters, met uitzondering van bempedoïnezuurglucuronide, wat een OAT3-substraat is.

Probenecide

Probenecide, een remmer van glucuronideconjugatie, werd onderzocht om het potentiële effect van deze remmers op de farmacokinetiek van bempedoïnezuur te beoordelen. Toediening van 180 mg bempedoïnezuur met probenecide in steady-stateconcentratie resulteerde in een 1,7-voudige toename in de oppervlakte onder de curve (AUC) van bempedoïnezuur en een 1,9-voudige toename in de AUC van de actieve metabooliet (ESP15228) van bempedoïnezuur. Deze verhogingen zijn niet klinisch relevant en hebben geen invloed op het doseringsadvies.

Effecten van bempedoïnezuur op andere geneesmiddelen

Statines

De farmacokinetische interacties tussen bempedoïnezuur 180 mg en simvastatine 40 mg, atorvastatine 80 mg, pravastatine 80 mg en rosuvastatine 40 mg zijn in klinisch onderzoek beoordeeld. Toediening van een enkelvoudige dosis simvastatine 40 mg met bempedoïnezuur 180 mg in steady-stateconcentratie leidde tot een toename van de simvastatinezuurblootstelling met een factor 2. Verhogingen van 1,4 tot 1,5 maal in de AUC van atorvastatine, pravastatine en rosuvastatine (toegediend in de vorm van een enkelvoudige dosis) en/of de belangrijkste metaboolieten daarvan werden waargenomen bij de gelijktijdige toediening van bempedoïnezuur 180 mg. Er zijn hogere waarden waargenomen wanneer deze statines werden toegediend met een supratherapeutische dosis van 240 mg bempedoïnezuur (zie rubriek 4.4).

Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties

Bempedoïnezuur en de glucuronide ervan zijn zwakke remmers van de organische aniontransporterende polypeptiden (OATP) 1B1 en 1B3 in klinisch relevante concentraties. De gelijktijdige toediening van bempedoïnezuur met geneesmiddelen die een substraat zijn van OATP1B1 of OATP1B3 (d.w.z. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir en statines zoals atorvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine, rosuvastatine en simvastatine [zie rubriek 4.4]) kunnen leiden tot hogere plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Bempedoïnezuur remt OAT2 *in vitro*, wat mogelijk het mechanisme is dat verantwoordelijk is voor kleine verhogingen in serumcreatinine- en urinezuurconcentraties (zie rubriek 4.8). Remming van OAT2 door bempedoïnezuur kan ook potentieel de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die substraten van OAT2 zijn. Bempedoïnezuur kan ook een zwakke remmer zijn van OAT3 in klinisch relevante concentraties.

Ezetimibe

De totale ezetimibeconcentratie (ezetimibe en de glucuronidevorm) en de AUC en C_{max} van ezetimibeglucuronide namen respectievelijk ongeveer 1,6- en 1,8-voudig toe wanneer een enkelvoudige dosis ezetimibe werd ingenomen met bempedoïnezuur in steady-stateconcentratie. Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan remming van OATP1B1 door bempedoïnezuur, wat resulteert in verminderde opname door de lever en vervolgens verminderde eliminatie van ezetimibeglucuronide. De verhogingen van de AUC en C_{max} voor ezetimibe waren minder dan 20%. Deze verhogingen zijn niet klinisch relevant en hebben geen invloed op het doseringsadvies.

Andere onderzochte interacties

Bempedoïnezuur had geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van metformine of de farmacokinetiek van oraal anticonceptiemiddel norethisteron/ethinylestradiol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nilemdo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bempedoïnezuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met bempedoïnezuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Aangezien bempedoïnezuur de cholesterolsynthese vermindert en mogelijk ook de synthese van andere cholesterolderivaten die voor de normale foetale ontwikkeling nodig zijn, kan Nilemdo schade aan de foetus veroorzaken wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Nilemdo moet worden stopgezet vóór de conceptie of zodra de zwangerschap is vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of bempedoïnezuur/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen mogen vrouwen die Nilemdo gebruiken, hun zuigeling geen borstvoeding geven. Nilemdo is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Nilemdo op de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van dieronderzoek wordt geen effect op de voortplanting of de vruchtbaarheid verwacht bij gebruik van Nilemdo (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nilemdo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van bempedoïnezuur is onderzocht in 4 gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken (N=3.621) met patiënten met hypercholesterolemie bij maximaal getolereerde statinedosering (2 onderzoeken; n=3.008) en patiënten zonder of op lage doseringen statine (2 onderzoeken; n=613). De vaakst gerapporteerde bijwerkingen van bempedoïnezuur tijdens de hoofdonderzoeken waren hyperurikemie (3,8%), pijn in de extremiteiten (3,1%) en anemie (2,5%). Meer patiënten stopten met de behandeling met bempedoïnezuur vergeleken met placebo als gevolg van spierspasmen (0,7% versus 0,3%), diarree (0,5% versus < 0,1%), pijn in de extremiteiten (0,4% versus 0) en nausea (0,3% versus 0,2%), hoewel de verschillen tussen bempedoïnezuur en placebo niet significant waren.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die met bempedoïnezuur zijn gemeld, worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie in tabel 1

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie-categorieën
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak
	Verlaagd hemoglobine	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Jicht	Vaak
	Hyperurikemie ^a	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd	Soms
	Leverfunctietest verhoogd	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de extremiteiten	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloed creatinine verhoogd	Soms
	Bloed ureum verhoogd	Soms
	Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd	Soms

a. Hyperurikemie omvat hyperurikemie en bloedurinezuur verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde leverenzymwaarden

Verhogingen van serumtransaminasen (ASAT en/of ALAT) zijn gemeld met bempedoïnezuur. In gecontroleerde klinische onderzoeken was de incidentie van verhogingen ($\geq 3 \times \text{ULN}$) in levertransaminasewaarden 0,7% voor patiënten die werden behandeld met bempedoïnezuur en 0,3% voor placebo. Deze verhogingen in transaminasen waren niet geassocieerd met ander bewijs van leverdisfunctie (zie rubriek 4.4).

Verhoogde concentratie urinezuur in het serum

Verhogingen in urinezuur in het serum werden waargenomen in klinische onderzoeken met bempedoïnezuur, mogelijk als gevolg van remming van OAT2 in de niertubuli (zie rubriek 4.5). In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken werd een gemiddelde toename van 0,8 mg/dl (47,6 micromol/l) in urinezuur waargenomen ten opzichte van baseline met bempedoïnezuur in week 12. De verhogingen in serumurinezuur traden gewoonlijk binnen de eerste 4 weken van de behandeling op en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline. Jicht werd gemeld bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bempedoïnezuur en bij 0,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld (zie rubriek 4.4). In beide behandelingsgroepen was de kans groter dat de patiënten die jicht meldden een medische voorgeschiedenis van jicht en/of een urinezuurgehalte boven de ULN bij baseline hadden.

Effecten op serumcreatinine en bloedureumstikstof

Van bempedoïnezuur is aangetoond dat het serumcreatinine en bloedureumstikstof (BUN) verhoogt. In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken werd een gemiddelde toename van 0,05 mg/dl (4,4 micromol/l) in serumcreatinine en een gemiddelde toename van 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) in BUN ten opzichte van baseline waargenomen met bempedoïnezuur in week 12. De verhogingen in

serumcreatinine en BUN vonden gewoonlijk plaats in de eerste 4 weken van de behandeling, bleven stabiel en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline.

De waargenomen verhogingen in serumcreatinine kunnen in verband worden gebracht met de door bempedoïnezuur veroorzaakte remming van de OAT2-afhankelijke creatininesecretie in de niertubuli (zie rubriek 4.5), een interactie tussen het geneesmiddel en een endogeen substraat, wat niet lijkt te wijzen op een verslechtering van de nierfunctie. Dit effect moet in aanmerking worden genomen bij het interpreteren van veranderingen in de geschatte creatinineklaring bij patiënten die behandeld worden met Nilemdo, met name bij patiënten met medische aandoeningen of die geneesmiddelen ontvangen waarvoor controle van de geschatte creatinineklaring vereist is.

Verlaagde hemoglobineconcentratie

Dalingen van de hemoglobineconcentratie zijn waargenomen in klinische onderzoeken met bempedoïnezuur. In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken werd een daling van de hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline van ≥ 20 g/l en $<$ ondergrens van normaal (LLN) waargenomen bij 4,6% van de patiënten in de bempedoïnezuurgroep, vergeleken met 1,9% van de patiënten die placebo kregen toegediend. Dalingen in de hemoglobineconcentratie van meer dan 50 g/l en $<$ LLN werden in vergelijkbare percentages gemeld in de bempedoïnezuur- en placebogroepen (respectievelijk 0,2% versus 0,2%). De dalingen in de hemoglobineconcentratie traden gewoonlijk op in de eerste 4 weken van de behandeling en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline. Van de patiënten met normale hemoglobinewaarden bij baseline kreeg 1,4% in de bempedoïnezuurgroep en 0,4% in de placebogroep hemoglobinewaarden lager dan LLN tijdens de behandeling. Bij 2,5% van de met bempedoïnezuur behandelde patiënten en 1,6% van de met placebo behandelde patiënten werd anemie gemeld.

Oudere populatie

Van de 3.621 patiënten die in de placebogecontroleerde onderzoeken met bempedoïnezuur werden behandeld, waren 2.098 (58%) $>$ 65 jaar. Er werd algemeen genomen geen verschil in veiligheid waargenomen tussen ouderen en de jongere populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot 240 mg/dag (1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosis) zijn toegediend in klinische onderzoeken zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteit.

Er werden geen bijwerkingen waargenomen in dieronderzoek bij blootstellingen tot 14 maal hoger dan die bij patiënten die eenmaal daags werden behandeld met bempedoïnezuur 180 mg.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis Nilemdo. In geval van een overdosis moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten, indien nodig, ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende middelen, andere lipidemodificerende middelen, ATC-code: C10AX15

Werkingsmechanisme

Bempedoïnezuur is een adenosinetrifosfaat-citraatlyase (ACL)-remmer die 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) verlaagt door remming van de cholesterolsynthese in de lever. ACL is een enzym dat zich vóór 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A (HMG-CoA)-reductase bevindt in de route voor de biosynthese van cholesterol. Bempedoïnezuur vereist de activering van het co-enzym A (CoA) via 'very long-chain'-acyl-CoA-synthetase 1 (ACSVL1) tot ETC-1002-CoA. ACSVL1 wordt voornamelijk tot expressie gebracht in de lever en niet in de skeletspieren. Remming van ACL door ETC-1002-CoA leidt tot vermindering van de cholesterolsynthese in de lever en verlaagt LDL-C in het bloed door de 'upregulatie' van LDL-receptoren. Bovendien leidt remming van ACL door ETC-1002-CoA tot gelijktijdige onderdrukking van de biosynthese van vetzuren in de lever.

Farmacodynamische effecten

Toediening van bempedoïnezuur alleen en in combinatie met andere lipidemodificerende geneesmiddelen vermindert LDL-C, 'non-high-density lipoprotein'-cholesterol (non-HDL-C), apolipoproteïne B (apo-B) en totaal cholesterol (TC) bij patiënten met hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

Omdat patiënten met diabetes een verhoogd risico op atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen lopen, werden in de klinische onderzoeken met bempedoïnezuur patiënten met diabetes mellitus opgenomen. Van de subgroep patiënten met diabetes werden lagere HbA1c-spiegels waargenomen in vergelijking met placebo (gemiddeld 0,2%). Bij patiënten zonder diabetes werd geen verschil in HbA1c waargenomen tussen bempedoïnezuur en placebo en waren er geen verschillen in de percentages van hypoglykemie.

Elektrofysiologie van het hart

Bij een dosis van 240 mg (1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosis) verlengt bempedoïnezuur het QT-interval niet zodanig dat het klinisch relevant is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van Nilemdo op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

De werkzaamheid van Nilemdo werd onderzocht in 4 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met 3.623 volwassen patiënten met hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, met 2.425 patiënten gerandomiseerd naar bempedoïnezuur. Alle patiënten ontvingen eenmaal daags 180 mg bempedoïnezuur of placebo via orale toediening. In twee onderzoeken gebruikten patiënten daarnaast lipidenverlagende therapieën bestaande uit een maximaal getolereerde dosis statine, met of zonder andere lipidenverlagende therapieën. Twee onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met gedocumenteerde statine-intolerantie. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in alle fase III-onderzoeken was de gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde in LDL-C in week 12 in vergelijking met placebo.

Combinatietherapie met statines

Onderzoek 1002-047 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken bij patiënten met hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie. De werkzaamheid van Nilemdo werd geëvalueerd in week 12. In het onderzoek werden 779 patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden in een verhouding van 2:1 naar ofwel bempedoïnezuur (n=522) ofwel placebo (n=257) als aanvulling op een maximaal getolereerde lipidenverlagende therapie. Maximaal getolereerde lipidenverlagende therapie werd gedefinieerd als een maximaal getolereerde dagelijkse statinedosis (inclusief niet-dagelijkse dosering en geen statine of zeer lage dosis statine) alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën. Patiënten die simvastatine 40 mg/dag of meer gebruikten, werden uitgesloten van het onderzoek.

Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (spreiding: 28 tot 91 jaar), 51% was ≥ 65 jaar, 36% was een vrouw, 94% was blank, 5% was donker getint en 1% was Aziatisch. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Op het moment van randomisatie ontving 91% van de patiënten een statinebehandeling waarvan 53% een statinebehandeling met hoge intensiteit ontving. Bempedoïnezuur verminderde de LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Bempedoïnezuur verminderde ook de non-HDL-C, apo-B en TC significant.

Onderzoek 1002-040 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 52 weken waarin de veiligheid en werkzaamheid van bempedoïnezuur werden geëvalueerd bij patiënten met hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie. De werkzaamheid van Nilemdo werd geëvalueerd in week 12. In het onderzoek werden 2.230 patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden in een verhouding van 2:1 naar ofwel bempedoïnezuur ($n=1.488$) ofwel placebo ($n=742$) als aanvulling op een maximaal getolereerde lipidenverlagende therapie. Maximaal getolereerde lipidenverlagende therapie werd gedefinieerd als een maximale getolereerde dagelijkse statinedosis (inclusief niet-dagelijkse dosering of zeer lage dosis statine) alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën. Patiënten met 40 mg of meer simvastatine per dag en patiënten met PCSK9-remmers werden uitgesloten van het onderzoek.

Over het algemeen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 66 jaar (spreiding: 24 tot 88 jaar), 61% was ≥ 65 jaar, 27% was een vrouw, 96% was blank, 3% was donker getint en 1% was Aziatisch. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). Op het moment van randomisatie ontvingen alle patiënten statinetherapie en kreeg 50% een hoge-intensiteit statinetherapie. Bempedoïnezuur verlaagde de LDL-C significant van baseline tot week 12 vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Een significant hoger percentage patiënten bereikte een LDL-C van < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) in de groep van bempedoïnezuur in vergelijking met placebo in week 12 (32% versus 9%, $p < 0,001$), bempedoïnezuur verminderde ook de non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 2).

Tabel 2: Behandelingseffecten van Nilemdo in vergelijking met placebo bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie – gemiddelde procentuele verandering van baseline tot week 12

	Onderzoek 1002-047 (N=779)		Onderzoek 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
Gemiddelde LS	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
Gemiddelde LS	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo-B ^a , n	479	245	1.485	736
Gemiddelde LS	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1.488	742
Gemiddelde LS	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo-B=apolipoproteïne B; HDL-C=cholesterol met hoge dichtheid, LDL-C=cholesterol met lage dichtheid; LS=kleinste kwadraten; TC=totaal cholesterol.

Achtergrondstatine (1002 047): atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine en lovastatine.

Achtergrondstatine (1002-040): atorvastatine, simvastatine, pravastatine.

- a. De procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde werd geanalyseerd met behulp van een covariantieanalyse (ANCOVA), met behandeling en randomisatiestrata als factoren en lipidenparameter bij baseline als covariabele.

Statine-intolerante patiënten

Onderzoek 1002-048 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 12 weken durend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van Nilemdo versus placebo bij het

verlagen van LDL-C wanneer het aan ezetimibe werd toegevoegd bij patiënten met een verhoogde LDL-C die een voorgeschiedenis van statine-intolerantie hadden en niet meer konden verdragen dan de laagste goedgekeurde aanvangsdosis van een statine. In het onderzoek werden 269 patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden in een verhouding van 2:1 naar ofwel bempedoïnezuur (n=181) ofwel placebo (n=88) als aanvulling op ezetimibe 10 mg per dag gedurende 12 weken.

Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (spreiding: 30 tot 86 jaar), 55% was ≥ 65 jaar, 61% was een vrouw, 89% was blank, 8% was donker getint 2% was Aziatisch en 1% overig. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Op het moment van de randomisatie ontving 33% van de patiënten die bempedoïnezuur kregen versus 28% van de patiënten die placebo kregen een statinetherapie in een dosis die lager was dan of gelijk was aan de laagste goedgekeurde doses. Bempedoïnezuur verminderde de LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Bempedoïnezuur verminderde ook de non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 3).

Onderzoek 1002-046 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 24 weken durend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van Nilemdo versus placebo bij patiënten met een verhoogde LDL-C die statine-intolerant waren of niet in staat waren om twee of meer statines te verdragen, waarvan één in de laagste dosis. Patiënten die een dosis konden verdragen die lager was dan de goedgekeurde startdosis van een statine, mochten tijdens het onderzoek op die dosis blijven. De werkzaamheid van bempedoïnezuur werd geëvalueerd in week 12. In het onderzoek werden 345 patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden in een verhouding van 2:1 naar ofwel bempedoïnezuur (n=234) ofwel placebo (n=111) gedurende 24 weken. Op het moment van randomisatie kreeg 8% van de patiënten die bempedoïnezuur kregen versus 10% van de patiënten met placebo een statinetherapie in een lagere dosis dan de laagste goedgekeurde doses en 36% van de patiënten die bempedoïnezuur kregen versus 30% van de patiënten die placebo kregen, kregen andere niet-statine-lipidenverlagende therapieën.

Over het algemeen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 65 jaar (spreiding: 26 tot 88 jaar), 58% was ≥ 65 jaar, 56% was een vrouw, 89% was blank, 8% was donker getint 2% was Aziatisch en 1% overig. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedoïnezuur verminderde de LDL-C significant vanaf baseline tot week 12 vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Bempedoïnezuur verminderde ook de non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 3).

Behandeling zonder lipidenverlagende therapieën

In onderzoek 1002-046 kregen 133 patiënten in de bempedoïnezuurgroep en 67 patiënten in de placebogroep geen lipidenverlagende therapieën. Bempedoïnezuur verlaagde LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 vergeleken met placebo in deze subgroep. Het verschil tussen bempedoïnezuur en placebo in gemiddelde procentuele verandering in LDL-C van baseline tot week 12 was -22,1% (BI: -26,8%, -17,4%; $p < 0,001$).

Tabel 3. Behandelingseffecten van Nilemdo vergeleken met placebo bij patiënten met statine-intolerantie – gemiddelde procentuele verandering van baseline tot week 12

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

apo-B=apolipoproteïne B; HDL-C=cholesterol met hoge dichtheid, LDL-C=cholesterol met lage dichtheid; LS=kleinste kwadraten; TC=totaal cholesterol.

Achtergrondstatine (1002-048): atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine

Achtergrondstatine (1002-046): atorvastatine, simvastatine, pitavastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine

a. De procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde werd geanalyseerd met behulp van een covariantieanalyse (ANCOVA), met behandeling en randomisatiestrata als factoren en lipidenparameter bij baseline als covariabele.

In alle vier de onderzoeken werden de maximale LDL-C-verlagende effecten al in week 4 waargenomen en de werkzaamheid bleef gedurende de onderzoeken behouden. Deze resultaten waren consistent in alle subgroepen die in elk van de onderzoeken waren onderzocht, waaronder leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, regio, voorgeschiedenis van diabetes, uitgangswaarden voor LDL-C, *body mass index* (BMI), HeFH-status en achtergrondtherapieën.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met bempedoïnezuur bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 18 jaar voor de behandeling van een verhoogde cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat bempedoïnezuur geabsorbeerd wordt met een mediane tijd tot maximale concentratie van 3,5 uur wanneer het wordt toegediend als Nilemdo 180 mg tabletten. Tenzij anders aangegeven worden de farmacokinetische parameters van bempedoïnezuur weergegeven als het gemiddelde [standaarddeviatie (SD)]. Bempedoïnezuur kan worden beschouwd als een prodrug die intracellulair door ACSVL1 tot ETC-1002-CoA geactiveerd wordt. De C_{max} en AUC bij steady state na toediening van meerdere doses bij patiënten met hypercholesterolemie waren respectievelijk 24,8 (6,9) microgram/ml en 348 (120) microgram·uur/ml. De farmacokinetiek van bempedoïnezuur in stabiele toestand was over het algemeen lineair over een bereik van 120 tot 220 mg. Na herhaalde toediening van de aanbevolen dosis waren er geen tijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetiek van bempedoïnezuur en na 7 dagen werd een steady-stateconcentratie voor bempedoïnezuur bereikt. De gemiddelde accumulatieverhouding van bempedoïnezuur was ongeveer een factor 2,3.

Gelijktijdige toediening van voedsel had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van bempedoïnezuur bij toediening als Nilemdo 180 mg tabletten. Voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van bempedoïnezuur; de absorptiesnelheidsconstante met voedsel is 0,32/uur.

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V/F) van bempedoïnezuur was 18 l. De plasma-eiwitbinding van bempedoïnezuur, het glucuronide en de actieve metaboliet ervan, ESP15228, was respectievelijk 99,3%, 98,8% en 99,2%. Bempedoïnezuur komt niet in de rode bloedcellen terecht.

Biotransformatie

Onderzoek naar metabole interactie *in vitro* duidt erop dat bempedoïnezuur, evenals de actieve metaboliet en glucuronidevormen ervan, niet worden gemetaboliseerd door en geen remming of inductie vormen voor cytochroom P450-enzymen.

De primaire eliminatieroute voor bempedoïnezuur is via de stofwisseling naar het acylglucuronide. Bempedoïnezuur wordt ook omkeerbaar omgezet in een actieve metaboliet (ESP15228) op basis van de aldo-ketoreductasewerking die *in vitro* is waargenomen in de menselijke levercellen. Voor ESP15228 bedroeg de gemiddelde plasma-AUC-verhouding tussen de metaboliet en het geneesmiddel na herhaalde toediening 18% en deze bleef in de loop van de tijd constant. *In vitro* worden beide verbindingen door UGT2B7 omgezet in inactieve glucuronideconjugaten. Bempedoïnezuur, ESP15228 en hun respectieve geconjugeerde vormen werden in plasma gedetecteerd waarbij bempedoïnezuur het grootste deel (46%) van de AUC_{0-48u} vormde en het glucuronide daarna het meest voorkwam (30%). ESP15228 en het glucuronide ervan vertegenwoordigden respectievelijk 10% en 11% van de plasma-AUC_{0-48u}.

De C_{max} en AUC bij steady state van de equipotente actieve metaboliet (ESP15228) van bempedoïnezuur bij patiënten met hypercholesterolemie waren respectievelijk 3,0 (1,4) microgram/ml en 54,1 (26,4) microgram-uur/ml. ESP15228 leverde waarschijnlijk een geringe bijdrage aan de algehele klinische activiteit van bempedoïnezuur op basis van systemische blootstelling en farmacokinetische eigenschappen.

Eliminatie

De steady-stateklaring (CL/F) van bempedoïnezuur, bepaald op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met hypercholesterolemie, was 12,1 ml/min na eenmaal daagse toediening; de renale klaring van ongewijzigd bempedoïnezuur was minder dan 2% van de totale klaring. De gemiddelde (SD) halveringstijd voor bempedoïnezuur bij de mens bedroeg 19 (10) uur in steady-stateconcentratie.

Na een enkelvoudige orale toediening van 240 mg bempedoïnezuur (1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosis) werd 62,1% van de totale dosis (bempedoïnezuur en de metabolieten daarvan) in de urine teruggevonden, voornamelijk als acylglucuronideconjugaat van bempedoïnezuur, en 25,4% werd teruggevonden in de feces. Minder dan 5% van de toegediende dosis werd uitgescheiden als onveranderd bempedoïnezuur in feces en urine.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van bempedoïnezuur werd beoordeeld in een farmacokinetische populatieanalyse die werd uitgevoerd op de gepoolde gegevens van alle klinische onderzoeken (n=2.261) voor de beoordeling van de nierfunctie bij de AUC van bempedoïnezuur bij steady state en in een farmacokinetisch onderzoek met eenmalige toediening bij proefpersonen met variërende gradaties in nierfunctie. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie waren de gemiddelde blootstellingen aan bempedoïnezuur hoger bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis, namelijk met een factor 1,4 (90%-PI: 1,3; 1,4) en een factor 1,9 (90%-PI: 1,7; 2,0) (zie rubriek 4.4).

Er is beperkte informatie bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; in een onderzoek met eenmalige toediening nam de AUC van bempedoïnezuur met een factor 2,4 toe bij patiënten (n=5) met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) in vergelijking met patiënten met een

normale nierfunctie. In klinische onderzoeken met bempedoïnezuur werden geen patiënten met ESRD opgenomen die dialyse ondergingen (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van bempedoïnezuur en de metabooliet ervan (ESP15228) werd onderzocht bij patiënten met een normale leverfunctie of een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B) na een enkelvoudige dosis (n=8/groep). In vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie waren de gemiddelde C_{max} en AUC van bempedoïnezuur afgenomen met respectievelijk 11% en 22% bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en met respectievelijk 14% en 16% bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Dit zal naar verwachting niet leiden tot een lagere werkzaamheid. Daarom is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

Bempedoïnezuur werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Andere bijzondere populaties

De farmacokinetiek van bempedoïnezuur werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht of ras. Het lichaamsgewicht was een statistisch significante covariant. Het laagste kwartiel lichaamsgewicht (< 73 kg) werd in verband gebracht met een blootstelling die ongeveer 30% hoger was. De toename van de blootstelling was niet klinisch significant en er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen op basis van gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de standaardreeks genotoxiciteitsstudies is geen mutageen of clastogeen potentieel van bempedoïnezuur gevonden. In levenslange carcinogeniteitstudies bij knaagdieren verhoogde bempedoïnezuur de incidentie van hepatocellulaire en folliculaire tumoren van de schildklier bij mannetjesratten en hepatocellulaire tumoren bij mannetjesmuizen. Omdat dit veel voorkomende tumoren zijn die in levenslange bioassays met knaagdieren worden waargenomen en het mechanisme voor tumorgenese ondergeschikt is aan een knaagdierspecifieke PPAR-alfa-activering, worden deze tumoren niet beschouwd als vertaalbaar naar een risico voor de mens.

Een verhoogd levergewicht en hepatocellulaire hypertrofie werden alleen bij ratten waargenomen en bleken na het herstel van 1 maand bij ≥ 30 mg/kg/dag of 4 maal de blootstelling van mensen bij 180 mg gedeeltelijk omkeerbaar. Reversibele, niet-nadelige veranderingen in de laboratoriumparameters die indicatief zijn voor deze levereffecten, een daling van de rode bloedcel- en stollingsparameters, en een toename van ureumstikstof en creatinine werden bij beide soorten bij te verdragen doses waargenomen. Het NOAEL (*no observed adverse effect level*) voor een bijwerking in de chronische onderzoeken was 10 mg/kg/dag en 60 mg/kg/dag bij respectievelijk ratten en apen, geassocieerd met blootstellingen van ≤ 15 maal de blootstelling van de mens bij 180 mg.

Bempedoïnezuur was niet teratogeen of toxisch voor embryo's of foetussen van drachtige konijnen in doses tot 80 mg/kg/dag of 12 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Drachtige ratten die 10, 30 en 60 mg/kg/dag bempedoïnezuur kregen tijdens de organogenese hadden minder levensvatbare foetussen en het lichaamsgewicht van de foetussen was lager bij ≥ 30 mg/kg/dag of 4 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Bij alle doses werd bij blootstelling beneden de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg een toegenomen incidentie van foetale skeletbevindingen (gebogen scapula en ribben) waargenomen. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling hadden ratten die tijdens de dracht en zoogperiode 5, 10, 20 en 30 mg/kg/dag bempedoïnezuur kregen toegediend, ongunstige maternale effecten bij ≥ 20 mg/kg/dag en een afname van het aantal levende jongen, de overleving, de groei, het leren en het geheugen van de jongen bij ≥ 10 mg/kg/dag, terwijl de blootstelling van de moederdieren bij 10 mg/kg/dag lager was dan de blootstelling van de mens bij 180 mg.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Nilemdo op de vruchtbaarheid van de mens. Toediening van bempedoïnezuur aan mannetjes- en vrouwtjesratten vóór de paring en tot en met dag 7

van de dracht bij vrouwelijke dieren leidde tot veranderingen in de oestriscie cycliciteit, een afname van het aantal corpora lutea en innestelingen bij ≥ 30 mg/kg/dag zonder effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of de spermaparameters bij 60 mg/kg/dag (respectievelijk 4 en 9 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E470b)
Siliciumdioxide, colloidaal, watervrij (E551)

Filmomhulling

Gedeeltelijk gehydrolyseerd poly(vinylalcohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride (PVC)/aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.
Polyvinylchloride (PVC)/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/04/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nilemdo 180 mg filmomhulde tabletten
bempedoïnezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 180 mg bempedoïnezuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. **Zie de bijsluiters voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tablet
50 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nilemdo 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nilemdo 180 mg filmomhulde tabletten
bempedoïnezuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nilemdo 180 mg filmomhulde tabletten bempedoïnezuur



Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nilemdo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nilemdo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Nilemdo en hoe werkt het?

Nilemdo is een geneesmiddel dat het gehalte 'slechte' cholesterol (ook wel 'LDL-cholesterol' genoemd), een soort vet, in het bloed verlaagt.

Nilemdo bevat de werkzame stof bempedoïnezuur. Bempedoïnezuur is inactief totdat het de lever binnenkomt, waar het in zijn actieve vorm wordt veranderd. Bempedoïnezuur vermindert de aanmaak van cholesterol in de lever en verhoogt de verwijdering van LDL-cholesterol uit het bloed, door een enzym (ATP-citraatlyase) te blokkeren dat nodig is voor de aanmaak van cholesterol.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nilemdo wordt gegeven aan volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, aandoeningen die een hoog cholesterolgehalte in het bloed veroorzaken. Het wordt gegeven in aanvulling op een cholesterolverlagend dieet.

Nilemdo wordt gegeven:

- als u een statine heeft gebruikt (zoals simvastatine, een veelgebruikt geneesmiddel dat een hoog cholesterolgehalte behandelt) en dit middel uw LDL-cholesterol niet voldoende verlaagt;
- alleen of samen met andere cholesterolverlagende medicijnen wanneer statines niet worden verdragen of niet kunnen worden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U bent zwanger;
- U geeft borstvoeding;
- U neemt meer dan 40 mg simvastatine per dag in (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt om cholesterol te verlagen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ooit jicht heeft gehad,
- als u ernstige nierproblemen heeft,
- als u ernstige leverproblemen heeft.

Uw arts kan een bloedtest doen voordat u Nilemdo begint in te nemen. Dit is om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Nilemdo niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Nilemdo is in deze leeftijdsgroep niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Nilemdo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts met name als u geneesmiddelen inneemt met een of meer van de volgende werkzame stoffen:

- atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine (gebruikt om cholesterol te verlagen en bekend als 'statines').
Het risico op spierziekte kan toenemen wanneer zowel een statine als Nilemdo worden gebruikt. Vertel uw arts onmiddellijk over onverklaarbare spierpijn, spiergevoeligheid of spierzwakte;
- bosentan (gebruikt voor de behandeling van een aandoening die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd);
- fimasartan (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk en hartfalen);
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (gebruikt voor de behandeling van hepatitis C).

Zwangerschap en borstvoeding

Neem dit middel niet in als u zwanger bent, zwanger probeert te worden of denkt dat u zwanger bent, omdat dit een ongeboren baby kan schaden. Wordt u zwanger tijdens het gebruik van dit geneesmiddel? Bel dan onmiddellijk uw arts en stop met het innemen van Nilemdo.

- **Zwangerschap**

Alvorens met de behandeling te beginnen, moet u bevestigen dat u niet zwanger bent en gebruik maakt van effectieve voorbehoedsmiddelen, zoals aanbevolen door uw arts. Als u anticonceptiepillen gebruikt en lijdt aan een aanval van diarree of braken die meer dan 2 dagen duurt, moet u gedurende 7 dagen na het verdwijnen van de klachten gebruik maken van een alternatief voorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld condooms, pessarium).

Als u, nadat u bent begonnen met een behandeling met Nilemdo, besluit dat u zwanger wilt worden, vertel het uw arts, omdat uw behandeling moet worden gewijzigd.

- **Borstvoeding**

U mag dit middel niet gebruiken als u borstvoeding geeft, omdat niet bekend is of Nilemdo in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nilemdo heeft geen of weinig invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Nilemdo bevat lactose en natrium

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet.

Slik de tablet in zijn geheel door met voedsel of tussen de maaltijden door.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u laat op de dag merkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis in en neem de volgende dosis in op het normale tijdstip de volgende dag.
- Als u merkt dat u de vorige dag uw dosis bent vergeten, neem uw tablet dan op het normale tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Nilemdo zonder toestemming van uw arts, aangezien uw cholesterol weer kan stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequenties:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- minder rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie)
- te veel urinezuur in uw bloed, jicht
- pijn in schouders, benen of armen
- resultaten van bloedonderzoek die wijzen op leverafwijkingen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verlaagde hemoglobineconcentratie (een eiwit in rode bloedcellen dat zuurstof vervoert)
- verhoogde concentraties creatinine en ureumstikstof in het bloed (laboratoriumtests van de nierfunctie)
- verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (een maat voor de werking van uw nieren)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bempedoïnezuur. Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg bempedoïnezuur.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - lactosemonohydraat (zie einde van rubriek 2 onder 'Nilemdo bevat lactose en natrium')
 - microkristallijne cellulose (E460)
 - natriumzetmeelglycolaat (type A) (zie einde van rubriek 2 onder 'Nilemdo bevat lactose en natrium')
 - hydroxypropylcellulose (E463)
 - magnesiumstearaat (E470b)
 - siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij (E551)
 - gedeeltelijk gehydrolyseerd poly(vinylalcohol) (E1203), talk (E553b), titaandioxide (E171), macrogol/PEG (E1521)

Hoe ziet Nilemdo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, ovaal, met de inscriptie “180” aan één kant en “ESP” aan de andere kant. Afmetingen van de tablet: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo wordt geleverd in plastic/aluminium blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden in uw land niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

Fabrikant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.