Daiichi-Sankyo

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

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.

Weiße 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

Herzkreislauferkrankung

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^2) 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).
- 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 Myoglobinurie 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).

Gleichzeitige Anwendung von Fibraten

Bei einigen Patienten in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung führte die gleichzeitige Verabreichung von Fibraten und Bempedoinsäure zu erhöhten Triglyzeridwerten und erniedrigten Werten des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL-C). Die Werte des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins und die Triglyzeridwerte sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) und bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwa-

chung 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 klinisch nicht bedeutsam und haben keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlungen.

Fibrate

Bei einigen Patienten in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung führte die gleichzeitige Verabreichung von Fibraten und Bempedoinsäure zu erhöhten Triglyzeridwerten und erniedrigten HDL-Cholesterinwerten. Nach Absetzen der Behandlung mit Bempedoinsäure oder Fibraten wurde eine Normalisierung der erhöhten Triglyzeridwerte und der erniedrigten HDL-C-Werte beobachtet.

Die HDL-C- und Triglyzeridwerte sollten nach vier Wochen und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, wenn Bempedoinsäure zusammen mit einem Fibrat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn klinisch relevante erhöhte Triglyzeridwerte oder erniedrigte HDL-C-Werte festgestellt werden, sollte die Behandlung mit Bempedoinsäure bzw. mit Fibraten nach klinischer Beurteilung abgesetzt werden. Die Triglyzerid- und HDL-C-Werte sollten überwacht werden, bis sie wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bempedoinsäure und Fibraten wurde bei Patienten eine erhöhte Inzidenz von Anämie und Hyperurikämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bempedoinsäure sowie ihr aktiver Metabolit gehen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über (die mittlere relative Säuglingsdosis (RID, relative infant dose) von Bempedoinsäure beträgt ca. 0,5 %); bei therapeutischen Dosen von Nilemdo sind daher keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Nilemdo während der Stillzeit kann in Erwägung gezogen werden; dabei ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Behandlung für die Frau abzuwägen.

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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 (≥3× 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 ≥3× 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) gegenüber 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. Bei gleichzeitig mit Bempedoinsäure und einem Fibrat behandelten Patienten wurde ein Anstieg der Inzidenz von Hyperurikämie beobachtet. In der CLEAR Outcomes Studie wurde Hyperurikämie bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten, die zu Studienbeginn ein Fibrat einnahmen (19,5 %), häufiger berichtet als bei Patienten, die kein Fibrat einnahmen (10,4 %), siehe Abschnitt 4.5. Im Vergleich zu Patienten, die kein Fibrat einnahmen (3,2 %), gab es bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten, die zu Studienbeginn ein Fibrat einnahmen (1,1 %) keinen Anstieg der Inzidenz von Gicht.

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; danach 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 Arzneimit-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie [a]	Häufig
	Hämoglobin erniedrigt	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
	Hyperurikämie [a, b]	Häufig
	Gewichtsverlust [c]	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] Siehe Abschnitt 4.5

[b] Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure im Blut erhöht

[c] (CLEAR-Outcomes-Studie) Eine Gewichtsabnahme wurde nur bei Patienten mit einem Baseline-Body-Mass-Index (BMI) von ≥30 kg/m^2 beobachtet, mit einer mittleren Reduktion des Körpergewichts von −2,28 kg in Monat 36. Bei Patienten mit einem Baseline-BMI von 25 bis <30 kg/m^2 betrug die mittlere Abnahme des Körpergewichts ≤0,5 kg. Bei Patienten mit einem Ausgangs-BMI von <25 kg/m^2 war Bempedoinsäure nicht mit einer mittleren Veränderung des Körpergewichts verbunden.

teltherapien, 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 ≥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. Bei gleichzeitig mit Bempedoinsäure und einem Fibrat behandelten Patienten wurde ein Anstieg der Inzidenz von Anämie beobachtet. In der CLEAR Outcomes Studie wurde Anämie bei Patienten, die mit Bempedoinsäure behandelt wurden und zu Studienbeginn ein Fibrat einnahmen (9,6 %), häufiger berichtet als bei Patienten, die kein Fibrat einnahmen (4,5 %).

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 ≥65 Jahre alt und 1066 (15 %) der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten waren ≥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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de 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 placebokontrollierten Phase-3-Studien zu primärer Hyperlipidämie an 3623 erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie untersucht, wobei 2425 Patienten zu Bempedoinsäure randomisiert waren. 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, placebokontrollierte, 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 ≥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 signifi-

kanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC.

Die Studie CLEAR Harmony (1002-040) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 ≥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).

Patienten mit Statinunverträglichkeit

Die Studie CLEAR Tranquility (1002-048) war eine 12-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 ≥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 mit einer Dosis in Höhe der niedrigsten zugelassenen Dosis oder darunter. 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 auf Seite 6).

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[a], n	498	253	1488	742
KQ-Mittelwert	−15,1	2,4	−16,5	1,6
Non-HDL-C[a], n	498	253	1488	742
KQ-Mittelwert	−10,8	2,3	−11,9	1,5
Apo B[a], n	479	245	1485	736
KQ-Mittelwert	−9,3	3,7	−8,6	3,3
TC[a], 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.

Die Studie CLEAR Serenity (1002-046) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 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 diese Dosis während der Studie weiterhin 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 ≥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 auf Seite 6).

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).

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, ethnische Herkunft und Zugehörigkeit, Diabetes in der Anamnese, LDL-C-Wert zum Studienbeginn, Body-Mass-Index (BMI), HeFH-Status und Hintergrundtherapien.

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[a], n	175	82	224	107
KQ-Mittelwert	–23,5	5,0	–22,6	–1,2
Non-HDL-C[a], n	175	82	224	107
KQ-Mittelwert	–18,4	5,2	–18,1	–0,1
Apo B[a], n	174	81	218	104
KQ-Mittelwert	–14,6	4,7	–14,7	0,3
TC[a], 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Die Studie CLEAR Outcomes (1002-043) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte Studie an 13970 erwachsenen Patienten mit nachgewiesener atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (CVD; cardiovascular disease) (70 %) oder mit hohem Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (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 Nilemdo 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^2 (21 %) und ein mittlerer Body-Mass-Index von 29,9 kg/m^2. 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 %).

Nilemdo 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 ethnischen Herkunft und Zugehörigkeit, des Geschlechts, der LDL-C-Kategorie, der Verwendung von Statinen, Ezetimib sowie von Diabetes). Die Wirkungen von Nilemdo 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 auf Seite 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz des primären Endpunkts MACE-4 und des sekundären Endpunkts MACE-3 sind in den Abbildungen 1 auf Seite 7 und 2 auf Seite 8 dargestellt. Die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts MACE-4 verläuft nach Monat 6 getrennt.

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

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 %

Tabelle 4: Wirkung von Nilemdo auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse

Endpunkt	Nilemdo N = 6992 n (%)	Placebo N = 6978 n (%)	Nilemdo vs. Placebo Hazard Ratio [a] (95%-KI) *p*-Wert [b]
Primärer kombinierter Endpunkt			
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
Komponenten des primären Endpunkts			
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)
Wichtigste sekundäre Endpunkte			
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

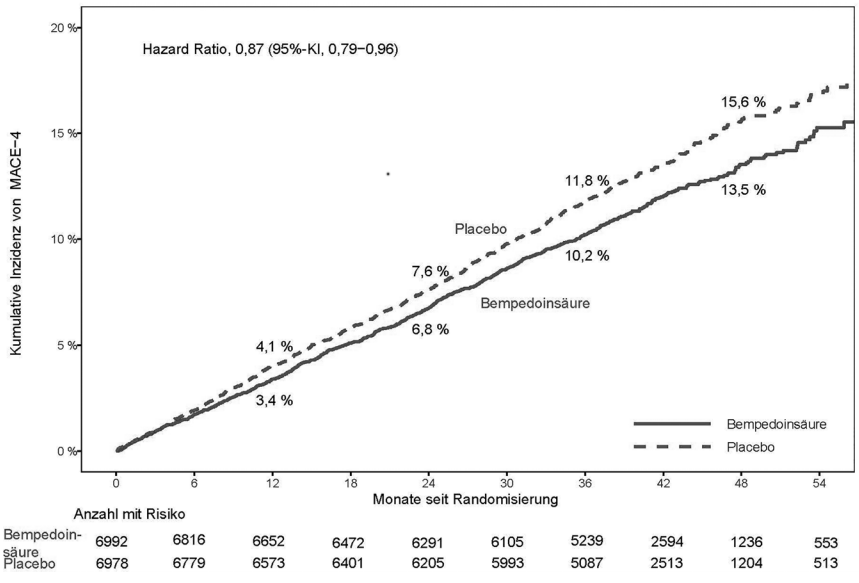
KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events); NS: nicht signifikant;

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.

bzw. 99,2 %. Es findet keine Verteilung von Bempedoinsäure in rote Blutkörperchen statt.

In einer Laktationsstudie mit 8 gesunden stillenden Frauen wurde die Konzentration von Bempedoinsäure in reifer Muttermilch untersucht. Die Nilemdo 180 mg-Tablette zum Einnehmen wurde einmal täglich an sechs aufeinanderfolgenden Tagen angewendet. Der geschätzte geometrische Mittelwert der C_{max} von Bempedoinsäure in der Muttermilch betrug 118 ng/ml (Bereich: 79,6 bis 251 ng/ml), und die mediane T_{max} lag bei etwa 3 Stunden.

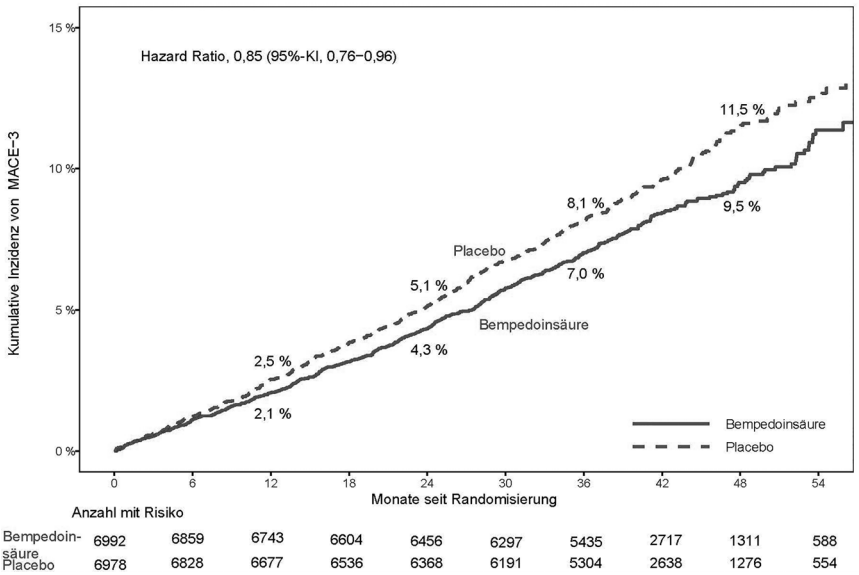
Bempedoinsäure wurde in der Muttermilch stillender Frauen nachgewiesen, die an sechs aufeinanderfolgenden Tagen eine Tagesdosis von 180 mg Bempedoinsäure erhielten. Die mittlere tägliche Säuglingsdosis von Bempedoinsäure aus der Muttermilch lag bei ca. 0,03 mg/Tag (95%-KI: 0,02; 0,05), während die mittlere berechnete tägliche orale Säuglingsdosis 0,012 mg/kg/Tag betrug, basierend auf einer standardisierten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag. Die mittlere (SD) relative Säuglingsdosis (RID) lag bei 0,5 (0,2) % der auf das Körpergewicht der Mutter bezogenen Dosis.
Die Konzentrationen des aktiven Metaboliten ESP15228 in der Muttermilch lagen bei 7 von 8 Studienteilnehmerinnen unterhalb der Bestimmungsgrenze (20 ng/ml). Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Nilemdo auf das gestillte Kind oder die Milchproduktion vor. Die Vorteile des Stillens für die Entwicklung und Gesundheit des Kindes sollten gemeinsam mit der klinischen Notwendigkeit von Nilemdo für die Mutter sowie möglichen unerwünschten Auswirkungen auf das gestillte Kind durch Nilemdo oder die zugrunde liegende mütterliche Erkrankung betrachtet werden.

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 Dosisgabe 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 $AUC_{0-48\,h}$ ausmacht und Glucuronid der Faktor mit der zweithöchsten Prävalenz (30 %) ist. ESP15228 und sein Glucuronid machten 10 % bzw. 11 % der Plasma-$AUC_{0-48\,h}$ aus.

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



Anzahl mit Risiko

Bempedoinsäure	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

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.

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 Gesamtaktivität 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 ≥ 30 mg/kg/Tag bzw. dem 4-Fachen der Exposition des Menschen bei 180 mg beobachtet und diese 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 ≥ 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 kam es 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 ≥ 20 mg/kg/Tag zu schädlichen Auswirkungen beim Muttertier sowie bei ≥ 10 mg/kg/Tag zu 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 ≥ 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

Daiichi 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

Januar 2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Tel.: + 49 (0) 89 7808 0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin