

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 180 mg Filmtablette enthält 28,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis 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

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 m²) liegen nur wenige Daten vor, und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) wurden nicht untersucht. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Nilemdo angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielles Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen

Bempedoinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Nilemdo als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer 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 × 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 $> 10 \times \text{ULN}$ wurde im Zusammenhang mit Bempedoinsäure und einer Hintergrundtherapie mit 40 mg Simvastatin in seltenen Fällen berichtet. Simvastatin-Dosen von $> 40 \text{ mg}$ dürfen in Kombination mit Nilemdo nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

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

Erhöhte Leberenzyme

In klinischen Prüfungen wurden Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf $> 3 \times \text{ULN}$ im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. Diese Erhöhungen waren bisher asymptomatisch und nicht mit Erhöhungen des Bilirubins auf $\geq 2 \times \text{ULN}$ 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 $> 3 \times \text{ULN}$ persistiert (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind anzuweisen, die Einnahme von Nilemdo vor dem Abbruch der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen zu beenden, wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 180 mg Filmtablette (Tagesdosis), 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 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 betragen weniger als 20 %. Diese Anstiege sind nicht klinisch bedeutsam und haben keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlungen.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Bempedoinsäure wurde in 4 kontrollierten, klinischen Phase-3-Studien (N = 3.621) untersucht, unter Einschluss von Patienten mit Hypercholesterinämie bei der maximal verträglichen Statin-Dosis (2 Studien; n = 3.008) sowie Patienten, die keine oder niedrig dosierte Statine erhielten (2 Studien, n = 613). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Schlüsselstudien im Zusammenhang mit Bempedoinsäure waren Hyperurikämie (3,8 %), Schmerzen in einer Extremität (3,1 %) und Anämie (2,5 %). 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 einer Extremität (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 sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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

a. Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzyme

Erhöhungen der Serumtransaminasen (AST und/oder ALT) wurden im Zusammenhang mit Bempedoinsäure berichtet. In kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz von Erhöhungen ($\geq 3 \times$ ULN) der Konzentrationen der Lebertransaminasen 0,7 % bei mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und 0,3 % bei Placebo. 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 gepoolten placebokontrollierten Studien wurde in Woche 12 ein mittlerer Anstieg der Harnsäure von 0,8 mg/dl (47,6 Mikromol/l) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte gingen nach dem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück. Gicht wurde bei 1,4 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In beiden Behandlungsgruppen hatten Patienten, die über Gicht berichteten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Gicht in der Anamnese und/oder Ausgangs-Harnsäurespiegel über der ULN.

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

Es wurde gezeigt, dass Bempedoinsäure den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN)-Spiegel im Serum erhöht. In den gepoolten placebokontrollierten Studien wurden in

Woche 12 ein mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum von 0,05 mg/dl (4,4 Mikromol/l) und ein mittlerer Anstieg des BUN-Spiegels im Serum von 1,7 mg /dl (0,61 mmol/l) verglichen mit dem Ausgangswert im Zusammenhang mit Bempedoinsäure beobachtet. Die Erhöhungen des Kreatinins und des BUN im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf; daraufhin blieben die Werte stabil und gingen nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück.

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

Erniedrigtes Hämoglobin In klinischen Studien mit Bempedoinsäure wurden Verminderungen des Hämoglobins beobachtet. In den gepoolten placebokontrollierten Studien 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. Anämie wurde bei 2,5 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Ältere Population

Von den 3.621 Patienten, die in den placebokontrollierten Studien mit Bempedoinsäure behandelt wurden, waren 2 098 (58 %) $>$ 65 Jahre alt. Zwischen der älteren und der jüngeren Population wurde insgesamt kein Unterschied im Hinblick auf die Sicherheit beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Für Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Lipoprotein geringer Dichte (Low Density Lipoprotein, 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) und Apolipoprotein B (Apo B) sowie Gesamtcholesterin (Total Cholesterol, TC) 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 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

Die Auswirkungen von Nilemdo auf die kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität wurden bisher noch nicht ermittelt.

Die Wirksamkeit von Nilemdo wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien an 3.623 erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie untersucht, wobei 2.425 Patienten zu Bempedoinsäure randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten Bempedoinsäure 180 mg oder Placebo einmal täglich oral. In zwei Studien erhielten die Patienten lipidmodifizierende Hintergrundtherapien, die aus einer maximal verträglichen Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien bestanden. Es wurden zwei Studien an Patienten mit dokumentierter Statinunverträglichkeit durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in allen Phase-III-Prüfungen war die mittlere prozentuale Reduzierung des LDL-C in Woche 12 gegenüber dem Studienbeginn im Vergleich zu Placebo.

Kombinationstherapie mit Statinen

Studie 1002-047 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 52-wöchige Studie 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 % Weiße, 5 % Schwarze und 1 % Asiaten. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 120,4 mg/ml (3,1 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 91 % der Patienten eine Statintherapie, und 53 % erhielten eine hochintensive Statintherapie. Bempedoinsäure reduzierte das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant ($p < 0,001$). Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC.

Studie 1002-040 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 52-wöchige Studie 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 2.230 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um entweder Bempedoinsäure (n = 1.488) 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 % Weiße, 3 % Schwarze und 1 % Asiaten. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). 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 < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l); Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 2).

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

	Studie 1002-047 (N = 779)		Studie 1002-040 (N = 2.230)	
	Nilemdo n = 522	Placebo n = 257	Nilemdo n = 1.488	Placebo n = 742
LDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
KQ-Mittelwert	-15,1	2,4	-16,5	1,6
Non-HDL-C ^a , n	498	253	1.488	742
KQ-Mittelwert	-10,8	2,3	-11,9	1,5
Apo B ^a , n	479	245	1.485	736
KQ-Mittelwert	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC ^a , n	499	253	1.488	742
KQ-Mittelwert	-9,9	1,3	-10,3	0,8

Apo B = Apolipoprotein B; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KQ = Kleinste Quadrate; TC = Total Cholesterol (Gesamtcholesterin), SE = Standard Error (Standardfehler).
Statin-Hintergrundbehandlung (1002-047): Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin und Lovastatin.

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

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

Patienten mit Statinunverträglichkeit

Studie 1002-048 war eine 12-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie 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 % Weiße, 8 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1 % Sonstige. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 33 % der Patienten unter Bempedoinsäure gegenüber 28 % der Patienten unter Placebo eine Statin-Therapie bei maximal den geringsten zugelassenen Dosen. Bempedoinsäure führte verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Reduzierung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche 12 ($p < 0,001$). Bempedoinsäure führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 3).

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

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

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

Behandlung ohne lipidmodifizierende Therapien

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

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

	Studie 1002-048 (N = 269)		Studie 1002-046 (N = 345)	
	Nilemdo n = 181	Placebo n = 88	Nilemdo n = 234	Placebo n = 111
LDL-C ^a , n	175	82	224	107
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 Cholesterin (Gesamtcholesterin).

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Der primäre Eliminationsweg für Bempedoinsäure ist durch die Verstoffwechslung 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 UGT2B7 zu inaktiven Glucuronid-Konjugaten umgewandelt. Bempedoinsäure, ESP15228 und ihre jeweiligen konjugierten Formen wurden im Plasma nachgewiesen, wobei Bempedoinsäure den Großteil (46 %) der AUC_{0-48h} ausmacht und Glucuronid der Faktor mit der zweithöchsten Prävalenz (30 %) ist. ESP15228 und sein Glucuronid machten 10 % bzw. 11 % der Plasma- AUC_{0-48h} aus.

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

Elimination

Die Steady-State-Clearance (CL/F) von Bempedoinsäure, die anhand einer pharmakokinetischen 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 einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die an gepoolten Daten aus allen klinischen Prüfungen (n = 2.261) durchgeführt wurde, um die Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Steady-State-AUC von Bempedoinsäure zu beurteilen, sowie in einer Pharmakokinetikstudie mit einfacher Dosisgabe bei Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die mittleren Expositionen gegenüber Bempedoinsäure bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,4-Fache (90%-PI: 1,3, 1,4) und das 1,9-Fache (90%-PI: 1,7, 2,0) erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Informationen zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor; in einer Einzeldosisstudie war die AUC von Bempedoinsäure bei Patienten (n = 5) mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. das 2,4-Fache erhöht. Klinische Studien zu Bempedoinsäure umfassten keine dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 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 bei beiden Spezies 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 traten bei trächtigen Ratten, denen Bempedoinsäure während der gesamten Trächtigkeit und Laktation in einer Dosis von 5 mg/kg/Tag, 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag verabreicht wurde, bei ≥ 20 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf das Muttertier auf sowie bei ≥ 10 mg/kg/Tag Reduzierungen der Anzahl der lebenden Jungtiere sowie deren Überleben, des Wachstums sowie des Lernverhaltens und des Gedächtnisses der Jungtiere; dabei war die Exposition der Muttertiere bei 10 mg/kg/Tag niedriger als die Exposition beim Menschen bei 180 mg.

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Nilemdo auf die Fertilität des Menschen vor. Die Anwendung von Bempedoinsäure bei männlichen und weiblichen Ratten vor der Paarung und bis einschließlich zum 7. Gestationstag bei Weibchen führte bei ≥ 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

36 Monate

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 x 1, 50 x 1 oder 100 x 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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 180 mg/10 mg Filmtablette enthält 71,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, ovale Filmtablette mit einer Größe von ca. 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm mit der Prägung „818“ auf einer Seite und „ESP“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4),
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Nustendi-Dosis ist eine Filmtablette mit 180 mg/10 mg einmal täglich.

Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Nustendi sollte entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Anwendung eines Gallensäurebinders erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit Simvastatin

Wenn Nustendi 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 m²) liegen nur wenige Daten vor, und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) wurden nicht mit Bempedoinsäure untersucht. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Nustendi angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit Nustendi wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nustendi bei Kindern unter 18 Jahren ist 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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert.
- Wenn Nustendi gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die jeweilige Statin-Therapie heranzuziehen.

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). Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobulinurie annehmen und zum Tod führen. In der Erfahrung mit Ezetimib nach der Markteinführung wurden sehr seltene Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, bei denen eine Rhabdomyolyse auftrat, nahmen ein Statin gleichzeitig mit Ezetimib ein.

Patienten, die Nustendi als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Alle Patienten, die Nustendi 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 Nustendi und einem Statin erhält, sind eine geringere Maximaldosis desselben Statins oder ein alternatives Statin bzw. das Absetzen von Nustendi 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 Nustendi 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 Nustendi nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Bempedoinsäure kann den Harnsäurespiegel im Serum aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären OAT2 erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern sowie zu einer Verschlimmerung von Gicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Prädisposition für Gicht führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nustendi 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. In Prüfungen mit kontrollierter gleichzeitiger Anwendung bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, wurden aufeinanderfolgend erhöhte Transaminasewerte ($\geq 3 \times$ ULN) beobachtet. Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Nustendi ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times$ ULN persistiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Bempedoinsäure bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) vor, und die Anwendung von Bempedoinsäure bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich sein, wenn Nustendi angewendet wird.

Leberfunktionsstörung

Aufgrund der unbekanntenen Wirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) wird Nustendi bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von zusammen mit Fibraten angewendetem Ezetimib ist nicht erwiesen. Wenn bei Patienten, die Nustendi und Fenofibrat erhalten, eine Cholelithiasis vermutet wird, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt, und diese Therapie ist abzusetzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin

Bei der Einleitung der Nustendi-Therapie im Zusammenhang mit Ciclosporin ist Vorsicht geboten. Die Ciclosporinspiegel müssen bei Patienten überwacht werden, die Nustendi und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulanzen

Wenn Nustendi zusätzlich zu Warfarin, anderen Coumarin-Antikoagulantien oder Fluindion gegeben wird, muss die INR (International Normalised Ratio) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind anzuweisen, die Einnahme von Nustendi vor dem Abbruch der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen zu beenden, wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 180 mg/10 mg Filmtablette (Tagesdosis), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine konkreten Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Nustendi durchgeführt. In Studien mit Bempedoinsäure oder Ezetimib festgestellte Arzneimittelwechselwirkungen bestimmen die Wechselwirkungen, die im Zusammenhang mit Nustendi auftreten können.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf einzelne Bestandteile von Nustendi

Fibrate

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil führte zu einer moderaten Erhöhung der Konzentrationen von Gesamt-Ezetimib (ca. 1,5- bzw. 1,7-fach). Fenofibrat kann die Ausscheidung von Cholesterin in die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In einer präklinischen Studie an Hunden erhöhte Ezetimib das Cholesterin in der Galle der Gallenblase (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Nustendi kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn bei einem Patienten, der Nustendi und Fenofibrat erhält, eine Cholelithiasis vermutet wird, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt, und eine alternative lipidsenkende Therapie muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, führte die Gabe einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib zu einem 3,4-fachen (Bereich: 2,3- bis 7,9-fach) Anstieg der mittleren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Gesamt-Ezetimib, verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation, die in einer anderen Studie nur Ezetimib erhielt (n = 17). In einer weiteren Studie wies ein Nierentransplantationspatient mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen

unter gleichzeitiger Monotherapie mit Ezetimib eine um das 12-Fache größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich: 10%ige Verkleinerung bis 51%ige Vergrößerung), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurde keine kontrollierte Studie zum Einfluss von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation durchgeführt. Bei der Einleitung der Nustendi-Therapie im Zusammenhang mit Ciclosporin ist Vorsicht geboten. Die Ciclosporinspiegel sind bei Patienten zu überwachen, die Nustendi und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Cholestyramin

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin führte zu einer Verringerung der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib plus Ezetimib-Glucuronid) um ca. 55 %. Die schrittweise Reduzierung von Lipoprotein geringer Dichte Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C) durch die Gabe von Nustendi zusätzlich zu Cholestyramin kann aufgrund dieser Wechselwirkung verringert sein (siehe Abschnitt 4.2).

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 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 einzelner Bestandteile von Nustendi 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).

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ezetimib gleichzeitig mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin angewendet wurde.

Transportervermittelte Wechselwirkungen

Bempedoinsäure und sein Glucuronid führen in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi 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.

Antikoagulanzen

In einer Studie an zwölf gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikanten Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der INR bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten.

Wenn Nustendi zusätzlich zu Warfarin, anderen Coumarin-Antikoagulanzen oder Fluindion gegeben wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Bempedoinsäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des oralen Kontrazeptivums Norethindron/Ethinylestradiol. In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Levonorgestrel. Bempedoinsäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Metformin.

In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib während der gleichzeitigen Anwendung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Nustendi 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 Nustendi bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen. Nustendi ist vor der Konzeption bzw. ab der Feststellung einer Schwangerschaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bempedoinsäure bzw. deren Metaboliten oder Ezetimib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende schädliche Auswirkungen dürfen Frauen, die Nustendi einnehmen, ihre Kinder nicht stillen. Nustendi ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

Nustendi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass im Zusammenhang mit Bempedoinsäure und Ezetimib über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hyperurikämie (4,7 %) und Obstipation (4,7 %).

In gepoolten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit Bempedoinsäure brachen mehr Patienten unter Bempedoinsäure als unter Placebo die Behandlung aufgrund von Muskelkrämpfen (0,7 % versus 0,3 %), Diarrhö (0,5 % versus < 0,1 %), Schmerzen in einer Extremität (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 Nustendi berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Etwaige weitere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Bempedoinsäure oder Ezetimib berichtet wurden, sind ebenfalls angegeben, um ein umfassenderes Nebenwirkungsprofil für Nustendi darzulegen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nustendi		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Hämoglobin erniedrigt	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie ^a	Häufig
	Verminderter Appetit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Diarrhö Abdominalschmerz Übelkeit Mundtrockenheit Flatulenz Gastritis	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Werte im Leberfunktionstest ^b	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Muskelspasmen Myalgie Schmerz in einer Extremität Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Asthenie	Häufig
Weitere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Bempedoinsäure		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutharnstoff erhöht Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Gelegentlich
Weitere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ezetimib		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie ^c	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie Gastroösophageale Refluxerkrankung	Gelegentlich
	Pankreatitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Gelegentlich

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
	Alaninaminotransferase erhöht Gammaglutamyltransferase erhöht	Nicht bekannt
	Hepatitis Cholelithiasis Cholecystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus ^c	Gelegentlich
	Erythema multiforme	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	CPK im Blut erhöht	Häufig
	Nackenschmerzen Muskelschwäche ^c	Gelegentlich
	Myopathie/Rhabdomyolyse	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorbschmerz Schmerzen Ödem peripher ^c	Gelegentlich

a. Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure erhöht

b. Erhöhte Werte im Leberfunktionstest beinhaltet erhöhte Werte im Leberfunktionstest und Leberfunktionstest anomal

c. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ezetimib, das gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Nustendi erhöht den Harnsäurespiegel im Serum, und zwar möglicherweise aufgrund einer Inhibition des renal-tubulären OAT2 durch Bempedoinsäure (siehe Abschnitt 4.5). Ein mittlerer Anstieg der Harnsäure von 0,6 mg/dl (35,7 Mikromol/l) verglichen mit dem Ausgangswert wurde in Woche 12 im Zusammenhang mit Nustendi 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. Im Zusammenhang mit Nustendi gab es keine Berichte über Gicht. In den gepoolten, placebokontrollierten Studien mit Bempedoinsäure wurde Gicht bei 1,4 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In beiden Behandlungsgruppen hatten Patienten, die über Gicht berichteten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Gicht in der Anamnese und/oder Ausgangs-Harnsäurespiegel über der ULN (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nustendi erhöht sowohl den Kreatinin- als auch den Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN)-Spiegel im Serum. Ein mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum von 0,02 mg/dl (1,8 Mikromol/l) und ein mittlerer Anstieg des BUN-Spiegels im Serum von 2,7 mg /dl (1,0 mmol/l) verglichen mit dem Ausgangswert wurde in Woche 12 im Zusammenhang mit Nustendi beobachtet. Die Erhöhungen des Kreatinins und des BUN im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf; daraufhin blieben die Werte stabil und gingen nach einem Absetzen der Therapie wieder auf die Ausgangswerte zurück.

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 Nustendi-Therapie interpretiert werden, und zwar insbesondere bei Patienten mit Erkrankungen oder Arzneimitteltherapien, die eine Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance erfordern.

Erhöhte Leberenzyme

Erhöhungen der Lebertransaminasen (AST und/oder ALT) auf $\geq 3 \times$ ULN wurden bei 2,4 % der mit Nustendi behandelten Patienten berichtet, verglichen mit null (0) Patienten, die Placebo erhielten. In vier kontrollierten klinischen Prüfungen zu Bempedoinsäure betrug die Inzidenz von Erhöhungen ($\geq 3 \times$ ULN) der Lebertransaminasenspiegel (AST und/oder ALT) 0,7 % für mit Bempedoinsäure behandelte Patienten und 0,3 % für Placebo. In kontrollierten klinischen Prüfungen zur Kombinationsbehandlung mit Ezetimib, das gleichzeitig mit einem Statin eingeleitet wurde, betrug die Inzidenz von aufeinanderfolgenden Erhöhungen ($\geq 3 \times$ ULN) der Lebertransaminasenspiegel 1,3 % bei Patienten, die mit Ezetimib in Kombination mit Statinen behandelt wurden, und 0,4 % bei Patienten, die nur mit Statinen behandelt wurden. Diese Erhöhungen der Transaminasen im Zusammenhang mit Bempedoinsäure oder Ezetimib war nicht mit anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Erniedrigtes Hämoglobin

In den gepoolten placebokontrollierten Studien zu Bempedoinsäure 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. Anämie wurde bei 2,5 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Für Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten.

Bempedoinsäure

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.

Ezetimib

In klinischen Studien führte die Anwendung von Ezetimib 50 mg/Tag bei 15 gesunden Probanden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen oder von 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von bis zu 56 Tagen zu keiner erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse. Bei Tieren wurde nach oralen Einzeldosen von 5.000 mg/kg Ezetimib bei Ratten und Mäusen sowie 3.000 mg/kg bei Hunden keine Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen, ATC-Code: C10BA10

Wirkmechanismus

Nustendi enthält Bempedoinsäure und Ezetimib, zwei LDL-C-senkende Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen. Nustendi reduziert erhöhtes LDL-C mittels dualer Inhibition der Cholesterinsynthese in der Leber und der Cholesterinresorption im Darm.

Bempedoinsäure

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.

Ezetimib

Ezetimib reduziert den Blutcholesterinspiegel, indem es die Resorption von Cholesterin über den Dünndarm hemmt. Es wurde gezeigt, dass das molekulare Ziel von Ezetimib der Steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) ist, der an der Aufnahme von Cholesterin und Phytosterolen im Darm beteiligt ist. Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung von Bempedoinsäure und Ezetimib allein und in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Arzneimitteln reduziert LDL-C, Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C) und Apolipoprotein B (Apo B) sowie Gesamtcholesterin (Total Cholesterol, TC) 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 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

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

Die Wirkung von Ezetimib oder des Kombinations-Behandlungsschemas Nustendi auf das QT-Intervall wurde nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ezetimib 10 mg reduziert nachweislich die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse. Die Auswirkungen von Bempedoinsäure auf die kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität wurden nicht ermittelt.

Die Wirksamkeit von Nustendi wurde in Studie 1002-053 in einer Sensitivitätsanalyse von 301 Patienten beurteilt, die eine Behandlung erhielten. In dieser Analyse wurden aufgrund einer systematischen Nichteinhaltung aller vier Behandlungen durch die Patienten sämtliche Daten von 3 Prüfzentren (81 Patienten) ausgeschlossen. Die Studie war eine 12-wöchige 4-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hyperlipidämie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1 randomisiert und erhielten entweder Nustendi oral in einer Dosis von 180 mg/10 mg pro Tag (n = 86), Bempedoinsäure 180 mg pro Tag (n = 88), Ezetimib 10 mg pro Tag (n = 86) oder Placebo einmal täglich (n = 41) als Zusatztherapie zu einer Behandlung mit der maximal verträglichen Statin-Dosis. Die Therapie mit der maximal verträglichen Statindosis konnte Statin-Behandlungsschemata umfassen, bei denen keine tägliche Gabe bzw. überhaupt keine Statin-Behandlung erfolgte. Die Patienten wurden nach kardiovaskulärem Risiko und der Intensität der Statin-Behandlung bei Studienbeginn stratifiziert. Patienten, die Simvastatin 40 mg pro Tag oder eine höhere Dosis erhielten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die demografischen Eigenschaften und die Krankheitsmerkmale zum Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Insgesamt betrug das mittlere Alter bei Studienbeginn 64 Jahre (Bereich: 30 bis 87 Jahre), 50 % waren ≥ 65 Jahre alt, 50 % waren Frauen, 81 % Weiße, 17 % Schwarze, 1 % Asiaten und 1 % Sonstige. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 61 % der Patienten unter Nustendi, 69 % der Patienten unter Bempedoinsäure, 63 % der Patienten unter Ezetimib und 66 % der Patienten unter Placebo eine Statin-Therapie; 36 % der Patienten unter Nustendi, 35 % der Patienten unter Bempedoinsäure, 29 % der Patienten unter Ezetimib und 41 % der Patienten unter Placebo erhielten eine hochintensive Statintherapie. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Die meisten Patienten (94 %) schlossen die Studie ab.

Nustendi reduzierte das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant (-38,0 %, 95%-KI: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Die maximalen LDL-C-senkenden Wirkungen wurden bereits in Woche 4 beobachtet, und die Wirksamkeit wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten. Nustendi führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirkungen der Behandlung mit Nustendi auf Lipidparameter bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hyperlipidämie unter Hintergrund-Behandlungsschemata mit Statinen (mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedoinsäure 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
KQ-Mittelwert (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
Non-HDL-C, n	86	88	86	41
KQ-Mittelwert (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
Apo B, n	82	85	84	38
KQ-Mittelwert (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
KQ-Mittelwert (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

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: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin.

Anwendung von Bempedoinsäure unter Hintergrundtherapie mit Ezetimib

Studie 1002-048 war eine 12-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bempedoinsäure 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 % Weiße, 8 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1 % Sonstige. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 33 % der Patienten unter Bempedoinsäure gegenüber 28 % der Patienten unter Placebo eine Statin-Therapie bei maximal den geringsten zugelassenen Dosen. Die Anwendung von Bempedoinsäure bei Patienten unter einer Ezetimib-Hintergrundtherapie führte zu einer signifikanten Reduzierung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche 12, verglichen mit Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$). Die Anwendung von Bempedoinsäure mit einer Ezetimib-Hintergrundtherapie führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wirkungen der Behandlung mit Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit unter Ezetimib-Hintergrundtherapie (mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12)

	Studie 1002-048 (N = 269)	
	Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib-Hintergrundbehandlung 10 mg n = 181	Placebo + Ezetimib- Hintergrundbehandlung 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
KQ-Mittelwert	-23,5	5,0
Non-HDL-C ^a , n	175	82
KQ-Mittelwert	-18,4	5,2
Apo B ^a , n	180	86
KQ-Mittelwert	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
KQ-Mittelwert	-15,1	2,9

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: Atorvastatin, Simvastatin, 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nustendi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nustendi

Die Bioverfügbarkeit von Nustendi-Tabletten war ähnlich wie die von einzelnen Tabletten, die gleichzeitig verabreicht wurden. Die C_{\max} -Werte für Bempedoinsäure und ihren aktiven Metaboliten (ESP15228) waren zwischen den Formulierungen ähnlich, jedoch waren die C_{\max} -Werte für Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid für Nustendi im Vergleich zu den einzelnen Tabletten, die gleichzeitig verabreicht wurden, ca. 13 % bzw. 22 % niedriger. Da die Gesamtexposition gegenüber Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid (gemessen anhand der AUC) ähnlich hoch ist, ist eine um 22 % niedrigere C_{\max} wahrscheinlich nicht klinisch signifikant.

Es wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet, wenn Ezetimib gleichzeitig mit Bempedoinsäure angewendet wurde. Die AUC und 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. Dieser Anstieg ist wahrscheinlich auf eine Inhibition von OATP1B1 durch Bempedoinsäure zurückzuführen, die zu einer verminderten Aufnahme in der Leber und somit zu einer verminderten Elimination von Ezetimib-Glucuronid führt. Die Erhöhungen der AUC und C_{\max} von Ezetimib betragen weniger als 20 %.

Bempedoinsäure

Pharmakokinetische Daten legen nahe, dass Bempedoinsäure mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Konzentration von 3,5 Stunden resorbiert wird, wenn sie als Nustendi 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.

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die mittlere C_{\max} wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden für Ezetimib-Glucuronid und innerhalb von 4 bis 12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist. Ezetimib durchläuft einen ausgedehnten enterohepatischen Kreislauf; es sind mehrere Ezetimib-Spitzenwerte zu beobachten.

Auswirkung von Nahrung

Nach der Anwendung von Nustendi zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Frühstücksmahlzeit bei gesunden Probanden war die AUC für Bempedoinsäure und Ezetimib mit dem Nüchternzustand vergleichbar. Im Vergleich zum Nüchternzustand führte der Nicht-Nüchtern-Zustand zu einer Reduzierung der C_{\max} von Bempedoinsäure und Ezetimib von 30 % bzw. 12 %. Im Vergleich zum Nüchternzustand führte der Nicht-Nüchtern-Zustand zu einer Reduzierung der AUC und C_{\max} von Ezetimib-Glucuronid von 12 % bzw. 42 %. Diese Auswirkungen von Nahrung werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

Verteilung

Bempedoinsäure

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

Ezetimib

Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind zu 99,7 % bzw. 88 % bis 92 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Bempedoinsäure

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 Verstoffwechslung 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. Sowohl Bempedoinsäure als auch ESP15228 werden *in vitro* von UGT2B7 zu inaktiven Glucuronid-Konjugaten umgewandelt. Bempedoinsäure, ESP15228 und ihre jeweiligen konjugierten Formen wurden im Plasma nachgewiesen, wobei Bempedoinsäure den Großteil (46 %) der AUC_{0-48h} ausmacht und Glucuronid der Faktor mit der zweithöchsten Prävalenz (30 %) ist. ESP15228 und sein Glucuronid machten 10 % bzw. 11 % der Plasma-AUC_{0-48h} aus.

Die C_{max} und AUC im Steady-State des gleich wirksamen aktiven Metaboliten (ESP15228) von Bempedoinsäure bei Patienten mit Hypercholesterinämie lagen bei 3,0 (1,4) Mikrogramm/ml bzw. 54,1 (26,4) Mikrogramm·h/ml. ESP15228 hatte basierend auf der systemischen Exposition und den pharmakokinetischen Eigenschaften wahrscheinlich einen geringfügigen Anteil an der klinischen Gesamtkonzentration von Bempedoinsäure.

Ezetimib

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib keine Cytochrom-P450-Entgiftungsenzyme induziert. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen von den Cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden. Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber über Glucuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen, vom Arzneimittel stammenden Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10 %–20 % und Ezetimib-Glucuronid ca. 80 %–90 % der Gesamtkonzentration im Plasma ausmachen. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert, mit Hinweis auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Bempedoinsäure

Die Steady-State-Clearance (CL/F) von Bempedoinsäure, die anhand einer pharmakokinetischen 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.

Ezetimib

Nach oraler Anwendung von ¹⁴C-markiertem Ezetimib (20 mg) bei menschlichen Probanden machte das Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid) ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bempedoinsäure

Die Pharmakokinetik von Bempedoinsäure wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die an gepoolten Daten aus allen klinischen Prüfungen (n = 2.261) durchgeführt wurde, um die Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Steady-State-AUC von Bempedoinsäure zu beurteilen, sowie in einer Pharmakokinetikstudie mit einfacher Dosierung bei Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die mittleren Expositionen gegenüber Bempedoinsäure bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,4-Fache (90%-PI: 1,3, 1,4) und das 1,9-Fache (90%-PI: 1,7, 2,0) erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Informationen zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor; in einer Einzeldosisstudie war die AUC von Bempedoinsäure bei Patienten (n = 5) mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. das 2,4-Fache erhöht. Klinische Studien zu Nustendi umfassten keine dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Nach einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu gesunden Probanden (n = 9) um ca. das 1,5-Fache erhöht. Dieses Ergebnis wird nicht als klinisch signifikant angesehen. Ein weiterer Patient in dieser Studie (nach einer Nierentransplantation und unter Behandlung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Ciclosporin) hatte eine um das 12-Fache erhöhte Exposition gegenüber Gesamt-Ezetimib.

Leberfunktionsstörung

Nustendi wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib nicht empfohlen.

Bempedoinsäure

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. Bempedoinsäure wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.

Ezetimib

Nach einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. das 1,7-Fache erhöht. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierung (10 mg täglich) bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib an Tag 1 und Tag 14 im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. das 4-Fache erhöht.

Sonstige besondere Patientengruppen

Bempedoinsäure

2.098 (58 %) der 3.621 Patienten, die in den placebokontrollierten Studien mit Bempedoinsäure behandelten wurden, waren > 65 Jahre alt. Insgesamt wurden zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

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.

Ezetimib

Geriatric

In einer Studie mit Mehrfachdosierung, in der Ezetimib 10 mg über 10 Tage einmal täglich gegeben wurde, waren die Plasmakonzentrationen für Gesamt-Ezetimib bei älteren (≥ 65 Jahre) gesunden Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden um ca. das 2-Fache höher. Die LDL-C-Reduzierung und das Sicherheitsprofil sind zwischen älteren und jungen Patienten, die mit Ezetimib behandelt werden, vergleichbar.

Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Die LDL-C-Reduzierung und das Sicherheitsprofil zwischen Männern und Frauen, die mit Ezetimib behandelt werden, sind vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nustendi

Die gleichzeitige Verabreichung von Bempedoinsäure mit Ezetimib-Dosen an Ratten bei systemischen Gesamtexpositionen, die > 50-mal höher waren als die klinische Exposition beim Menschen, führte zu keiner Veränderung des toxikologischen Profils von Bempedoinsäure oder Ezetimib. Bempedoinsäure in Kombination mit Ezetimib hatte keine Veränderung der Auswirkungen auf das embryofetale Entwicklungsprofil von Bempedoinsäure oder Ezetimib zur Folge.

Bempedoinsäure

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 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 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 bei beiden Spezies 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 traten bei trächtigen Ratten, denen Bempedoinsäure während der gesamten Trächtigkeit und Laktation in einer Dosis von 5 mg/kg/Tag, 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag verabreicht wurde, bei ≥ 20 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf das Muttertier auf sowie bei ≥ 10 mg/kg/Tag Reduzierungen der Anzahl der lebenden Jungtiere sowie deren Überleben, des Wachstums sowie des Lernverhaltens und des Gedächtnisses der Jungtiere; dabei war die Exposition der Muttertiere bei 10 mg/kg/Tag niedriger als die Exposition beim Menschen bei 180 mg.

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 (das 4- bzw. 9-Fache der Exposition beim Menschen bei 180 mg).

Ezetimib

In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Signifikanz dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Behandlung mit Statinen allein. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Myopathien traten bei Ratten nur nach Exposition gegenüber Dosen auf, die um ein Mehrfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Wert für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Wert für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien mit Ezetimib verliefen negativ.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten oder Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

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)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Povidon (K30) (E 1201)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/Aluminium.
Packungsgrößen von 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten.
Perforierte Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/Aluminium.
Packungsgrößen von 10 x 1, 50 x 1 oder 100 x 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/1/20/1424

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

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