

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nilemdo 180 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet a 180 mg indeholder 28,5 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid til offwhite, oval, filmovertrukket tablet på ca. 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm præget med "180" på den ene side og "ESP" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Nilemdo er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolemie (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin eller et statin med andre lipidsænkende lægemidler hos patienter, der ikke kan nå de ønskede mål for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis af et statin (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4) eller
- alene eller i kombination med andre lipidsænkende lægemidler hos patienter, der er statin-intolerante, eller hos hvem et statin er kontraindiceret.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Nilemdo er én filmovertrukket tablet a 180 mg én gang dagligt.

#### *Samtidig behandling med simvastatin*

Når Nilemdo administreres samtidig med simvastatin, bør simvastatin-dosen begrænses til 20 mg dagligt (eller 40 mg dagligt for patienter, der har svær hyperkolesterolemie og høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, og som ikke har nået deres behandlingsmål ved lavere doser, samt når fordelene forventes at opveje de potentielle risici) (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Særlige populationer*

#### Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der findes kun begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og anvendelse hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i dialysebehandling er ikke undersøgt. Ekstra overvågning for bivirkninger kan være nødvendigt hos disse patienter ved administration af Nilemdo (se pkt. 4.4).

#### Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Det bør overvejes at gennemføre regelmæssige test af leverfunktionen hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Nilemdos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Hver filmovertrukket tablet skal tages gennem munden med eller uden mad. Tabletten skal synkes hel.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Samtidig anvendelse af simvastatin > 40 mg dagligt (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Potentiel risiko for myopati ved samtidig anvendelse af statiner

Bempedoinsyre øger plasmakoncentrationen af statiner (se pkt. 4.5). Patienter, der får Nilemdo som tillægsbehandling til et statin, bør overvåges for bivirkninger, der er forbundet med brug af høje doser af statin. Statiner kan indimellem forårsage myopati. I sjældne tilfælde kan myopati optræde som rabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri og kan have dødelig udgang. Alle patienter, der får Nilemdo i tillæg til et statin, bør informeres om den potentielt øgede risiko for myopati og have at vide, at de straks skal søge læge, hvis de oplever uventet smerte, ømhed eller svaghed i musklerne. Hvis disse symptomer forekommer, mens en patient behandles med Nilemdo og et statin, bør det overvejes at anvende en lavere maksimaldosis af det samme statin eller en anden type statin eller seponere Nilemdo og iværksætte en anden type lipidsænkende behandling under tæt overvågning af lipidniveauer og bivirkninger. Hvis myopati bekræftes ved et kreatininfosfokinase (CPK)-niveau > 10 × den øvre normalgrænse (ULN), bør Nilemdo og et eventuelt statin, som patienten tager samtidig, seponeres øjeblikkeligt.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af myositis med et CPK-niveau > 10 × ULN ved anvendelse af bempedoinsyre og baggrundsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatindoser på > 40 mg bør ikke anvendes samtidig med Nilemdo (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### Forhøjet urinsyre i serum

Bempedoinsyre kan øge urinsyreniveauet i serum som følge af OAT2-hæmning i nyretubuli og kan forårsage eller forværre hyperurikæmi og fremkalde urinsyregigt hos patienter med tidlige urinsyregigt eller tilbøjelighed til urinsyregigt (se pkt. 4.8). Behandling med Nilemdo bør seponeres, hvis der ses hyperurikæmi ledsaget af symptomer på urinsyregigt.

### Forhøjede leverenzzymer

I kliniske studier er der ved anvendelse af bempedoinsyre rapporteret om en stigning på  $> 3 \times \text{ULN}$  af leverenzzymerne alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT). Disse stigninger har været asymptomatiske, har ikke været forbundet med bilirubinstigninger på  $\geq 2 \times \text{ULN}$  eller med kolestase og er vendt tilbage til *baseline*-niveauerne ved fortsat behandling eller efter seponering. Der bør udføres leverfunktionstest ved behandlingsstart. Behandling med Nilemdo bør seponeres, hvis en aminotransferasestigning på  $> 3 \times \text{ULN}$  vedvarer (se pkt. 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset erfaring med bempedoinsyre hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), og anvendelse hos patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling er ikke undersøgt (se pkt. 5.2). Ekstra overvågning for bivirkninger kan være nødvendigt hos disse patienter ved administration af Nilemdo.

### Nedsat leverfunktion

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er ikke undersøgt (se pkt. 5.2). Det bør overvejes at gennemføre regelmæssige test af leverfunktionen hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

### Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen. Patienterne skal have at vide, at de skal holde op med at tage Nilemdo, inden de ophører med at bruge prævention, hvis de planlægger at blive gravide.

### Hjælpestoffer

Nilemdo indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket 180 mg-tablet (daglig dosis), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers indvirkning på bempedoinsyre

#### *Transportermedierede lægemiddelinteraktioner*

*In vitro*-studier af lægemiddelinteraktioner tyder på, at bempedoinsyre og dets aktive metabolitter og glukuronidformer ikke er substrater for almindeligt beskrevne lægemiddeltransportere, bortset fra bempedoinsyreglukuronid, som er et OAT3-substrat.

#### *Probenecid*

Probenecid, en hæmmer af glukuronidkonjugering, blev undersøgt for at vurdere denne hæmmers potentielle effekt på bempedoinsyres farmakokinetik. Administration af bempedoinsyre 180 mg samtidig med *steady state*-probenecid medførte en stigning i arealet under kurven (AUC) for bempedoinsyre på 1,7 gange og en stigning i AUC for bempedoinsyres aktive metabolit (ESP15228) på 1,9 gange. Disse stigninger er ikke klinisk relevante og har ingen betydning for doseringsanbefalingerne.

## Effekten af bempedoinsyre på andre lægemidler

### *Statiner*

De farmakokinetiske interaktioner mellem bempedoinsyre 180 mg og simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg er blevet vurderet i kliniske studier. Administration af en enkeltdosis simvastatin 40 mg samtidig med *steady state*-bempedoinsyre 180 mg medførte en stigning i eksponeringen for simvastatinsyre på 2 gange. Der sås stigninger på 1,4-1,5 gange i AUC for atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin (administreret som enkeltdoser) og/eller deres primære metabolitter, når disse lægemidler blev administreret samtidig med bempedoinsyre 180 mg. Der sås større stigninger, når disse statiner blev administreret samtidig med bempedoinsyre indgivet i en supratherapeutisk dosis på 240 mg (se pkt. 4.4).

### *Transportermedierede lægemiddelinteraktioner*

Bempedoinsyre og dets glukuronid udøver svag hæmning af OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af bempedoinsyre og lægemidler, der er substrater for OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir og statiner som f.eks. atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin og simvastatin (se pkt. 4.4)), kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Bempedoinsyre hæmmer OAT2 *in vitro*, hvilket kan være mekanismen bag mindre stigninger i kreatinin- og urinsyreniveauet i serum (se pkt. 4.8). Bempedoinsyres hæmning af OAT2 kan også potentielt medføre øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, der er substrater for OAT2. Bempedoinsyre kan også udøve svag hæmning af OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer.

### *Ezetimib*

AUC og  $C_{max}$  for total ezetimib (ezetimib og dets glukuronidform) og ezetimibglukuronid steg hhv. ca. 1,6 og 1,8 gange, når en enkeltdosis ezetimib blev administreret sammen med *steady state*-bempedoinsyre. Denne stigning skyldes sandsynligvis bempedoinsyres hæmning af OATP1B1, som medfører nedsat optagelse i leveren og således nedsat elimination af ezetimibglukuronid. Stigningerne i AUC og  $C_{max}$  for ezetimib var under 20 %. Disse stigninger er ikke klinisk relevante og har ingen betydning for doseringsanbefalingerne.

### *Andre interaktionsstudier*

Bempedoinsyre havde ingen indvirkning på farmakokinetikken eller farmakodynamikken for metformin eller farmakokinetikken for p-piller med norethindron/ethinylestradiol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Nilemdo er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bempedoinsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved anvendelse af bempedoinsyre (se punkt 5.3).

Da bempedoinsyre reducerer kolesterolsyntesen og muligvis syntesen af andre kolesterolderivater, der er nødvendige for den normale fosterudvikling, kan Nilemdo forårsage fosterskade, hvis det gives til gravide. Nilemdo bør seponeres inden undfangelse, eller så snart en graviditet er konstateret (se pkt. 4.3).

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.4).

## Amning

Det er ukendt, om bempedoinsyre/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger bør kvinder, der tager Nilemdo, ikke amme deres børn. Nilemdo er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Der foreligger ingen data om Nilemdos indvirkning på menneskers fertilitet. Baseret på dyreforsøg forventes Nilemdo ikke at have nogen indvirkning på reproduktionsevnen eller fertiliteten (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Nilemdo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for bempedoinsyre er blevet undersøgt i fire kontrollerede kliniske fase 3-studier (N = 3.621), der omfattede patienter med hyperkolesterolemie på maksimalt tolereret statindosis (2 studier; n = 3.008) og patienter, der ikke var på statin, eller som var på en lav statindosis (2 studier; n = 613). De hyppigst indberettede bivirkninger ved bempedoinsyre i hovedstudierne var hyperurikæmi (3,8 %), smerter i arme eller ben (3,1 %) og anæmi (2,5 %). Flere patienter på bempedoinsyre sammenholdt med placebo seponerede behandlingen på grund af muskelspasmer (0,7 % vs. 0,3 %), diarré (0,5 % vs. < 0,1 %), smerter i arme eller ben (0,4 % vs. 0 %) og kvalme (0,3 % vs. 0,2 %), men forskellene mellem bempedoinsyre og placebo var ikke signifikante.

#### Oversigt over bivirkninger

De indberettede bivirkninger ved bempedoinsyre er vist efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1.

Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Hypighed</b>
Blod og lymfesystem	Anæmi	Almindelig
	Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Urinsyregigt	Almindelig
	Hyperurikæmi <sup>a</sup>	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
	Forhøjede værdier i leverfunktionstest	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i arme eller ben	Almindelig
Nyrer og urinveje	Forhøjet kreatinin i blodet	Ikke almindelig
	Forhøjet urinstof i blodet	Ikke almindelig
	Nedsat glomerulær filtrationshastighed	Ikke almindelig

a. Hyperurikæmi omfatter hyperurikæmi og forhøjet urinsyre i blodet

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Forhøjede leverenzymmer*

Der er rapporteret om forhøjede aminotransferaser i serum (ASAT og/eller ALAT) ved anvendelse af bempedoinsyre. I kontrollerede kliniske studier var forekomsten af stigninger ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) i leveraminotransferaser 0,7 % hos patienter, der fik bempedoinsyre, og 0,3 % hos patienter, der fik placebo. Disse stigninger i aminotransferaser var ikke forbundet med andre tegn på leverdysfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Forhøjet urinsyre i serum*

Der er i kliniske studier med bempedoinsyre observeret forhøjet urinsyre i serum, muligvis på grund af hæmningen af OAT2 i nyretubuli (se pkt. 4.5). I de puljede placebokontrollerede studier sås en gennemsnitlig stigning i urinsyre på 0,8 mg/dl (47,6 mikromol/l) sammenholdt med *baseline* ved anvendelse af bempedoinsyre efter 12 uger. De forhøjede urinsyreniveauer i serum sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne vendte tilbage til *baseline* efter seponering. Der er rapporteret om urinsyregigt hos 1,4 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, og hos 0,4 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). I begge behandlingsgrupper sås det, at de patienter, hos hvem der blev rapporteret om urinsyregigt, oftere havde urinsyregigt i anamnesen og/eller *baseline*-niveauer af urinsyre, der lå over ULN.

#### *Indvirkning på serumkreatinin og karbamid*

Det er påvist, at bempedoinsyre giver forhøjet serumkreatinin og forhøjet karbamid. Der er i de puljede placebokontrollerede studier set en gennemsnitlig stigning i serumkreatinin på 0,05 mg/dl (4,4 mikromol/l) og en gennemsnitlig stigning i karbamid på 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) sammenholdt med *baseline* ved anvendelse af bempedoinsyre efter 12 uger. De forhøjede niveauer i serum af kreatinin og karbamid sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne forblev stabile og vendte tilbage til *baseline* efter seponering.

De observerede stigninger i serumkreatinin kan være forbundet med bempedoinsyres hæmning af den OAT2-afhængige kreatininudskillelse via nyretubuli (se pkt. 4.5), svarende til en lægemiddel-endogen substrat-interaktion, og synes ikke at være et tegn på forværring af nyrefunktionen. Der bør tages hensyn til denne effekt ved fortolkningen af ændringer i estimeret kreatininclearance hos patienter i

behandling med Nilemdo, navnlig patienter, der har medicinske tilstande, eller som får lægemidler, der kræver overvågning af estimeret kreatininclearance.

#### Nedsat hæmoglobin

Der er i de kliniske studier af bempedoinsyre observeret fald i hæmoglobinniveauet.

I de puljede placebokontrollerede studier er der observeret et fald i hæmoglobin i forhold til *baseline* på  $\geq 20$  g/l og  $<$  den nedre normalgrænse (LLN) hos 4,6 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, sammenholdt med 1,9 % af de patienter, der fik placebo. Der blev rapporteret om fald i hæmoglobin på over 50 g/l og  $<$  LLN i samme omfang hos patienter i bempedoinsyre-gruppen som hos patienter i placebogruppen (0,2 % vs. 0,2 %). Faldet i hæmoglobinniveauerne sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne vendte tilbage til *baseline* efter seponering. Blandt de patienter, der havde normale hæmoglobin-værdier ved *baseline*, var der 1,4 % i bempedoinsyre-gruppen og 0,4 % i placebogruppen, som oplevede hæmoglobin-værdier under LLN, mens de var i behandling. Der blev rapporteret om anæmi hos 2,5 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, og hos 1,6 % af de patienter, der fik placebo.

#### Ældre

Af de 3.621 patienter, der fik bempedoinsyre i de placebokontrollerede studier, var 2.098 (58 %) over 65 år. Der sås ingen generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Doser på op til 240 mg/dag (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) er blevet administreret i kliniske studier uden evidens for dosisbegrænsende toksicitet. Der er ikke observeret bivirkninger i dyreforsøg ved eksponeringer på op til 14 gange eksponeringen hos patienter i behandling med bempedoinsyre 180 mg én gang dagligt.

Der er ingen specifik behandling ved overdosering af Nilemdo. I tilfælde af overdosering bør patienten behandles symptomatisk, idet der om nødvendigt bør iværksættes understøttende foranstaltninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, andre lipid-modificerende midler, ATC-kode: C10AX15

#### Virkningsmekanisme

Bempedoinsyre er en adenosintrifosfatcitratlyase (ACL)-hæmmer, der sænker lavdensitetslipoprotein-kolesterole (LDL-C) ved hæmning af kolesterolsyntesen i leveren. ACL er et enzym opstrøms for 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase i kolesterolbiosyntesens signalvej. Bempedoinsyre kræver coenzym A (CoA)-aktivering via meget langkædet acyl-CoA-syntetase 1 (ACSVL1) til ETC-1002-CoA. ACSVL1 udtrykkes primært i leveren og ikke i skeletmuskulaturen. ETC-1002-CoA's hæmning af ACL medfører nedsat kolesterolsyntese i leveren og sænker LDL-kolesterole i blodet via opregulering af lavdensitetslipoprotein-receptorerne. Endvidere medfører ETC-1002-CoA's hæmning af ACL samtidig undertrykkelse af den hepatiske fedtsyrebiosyntese.



## Farmakodynamisk virkning

Administration af bempedoinsyre alene og i kombination med andre lipidmodificerende lægemidler medfører et fald i LDL-kolesterol, ikke-højdensitetslipoproteinkolesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) og total kolesterol (TC) hos patienter med hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi.

Da patienter med diabetes har forhøjet risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom, omfattede de kliniske studier af bempedoinsyre patienter med diabetes mellitus. I undergruppen af patienter med diabetes blev der observeret lavere niveauer af HbA1c sammenholdt med placebogruppen (gennemsnitligt 0,2 %). Hos patienter uden diabetes sås ingen forskel i HbA1c mellem bempedoinsyre-gruppen og placebogruppen, og der var ingen forskelle i forekomsten af hypoglykæmi.

### *Hjertets elektrofysiologi*

Ved en dosis på 240 mg (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) forlænger bempedoinsyre ikke QT-intervallet i klinisk relevant omfang.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Nilemdos effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er endnu ikke fastlagt.

Nilemdos effekt blev undersøgt i fire randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier på flere centre med 3.623 voksne patienter med hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi, hvoraf 2.425 patienter blev randomiseret til bempedoinsyre. Alle patienter fik 180 mg bempedoinsyre eller placebo gennem munden én gang dagligt. I to studier fik patienterne en baggrundsbehandling med lipidmodificerende midler, der bestod af en maksimalt tolereret dosis statin, med eller uden andre lipidmodificerende midler. To studier blev gennemført hos patienter med dokumenteret statin-intolerans. Det primære effektmål i alle fase 3-studier var den gennemsnitlige procentvise reduktion fra *baseline* i LDL-C i uge 12 sammenholdt med placebo.

### *Kombinationsbehandling med statiner*

Studie 1002-047 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie over 52 uger på flere centre hos patienter med hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi. Virkningen af Nilemdo blev vurderet i uge 12. Studiet omfattede 779 patienter, der blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten bempedoinsyre (n = 522) eller placebo (n = 257) som tillæg til en maksimalt tolereret lipidsænkende behandling. Maksimalt tolereret lipidsænkende behandling blev defineret som en maksimalt tolereret statindosis (herunder andre statinregimer end daglig dosering og ingen til meget lav dosis) alene eller i kombination med andre lipidsænkende midler. Patienter på simvastatin 40 mg dagligt eller derover blev udelukket fra studiet.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 64 år (interval: 28-91 år), 51 % var  $\geq 65$  år, 36 % var kvinder, 94 % var hvide, 5 % var sorte, og 1 % var asiater. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 120,4 mg/dl (3,1 mmol/l). På tidspunktet for randomisering fik 91 % af patienterne statinterapi, og 53 % fik højintensiv statinterapi.

Bempedoinsyre medførte en signifikant reduktion af LDL-kolesterol fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsyre medførte også en signifikant reduktion af non-HDL-C, apo B og TC.

Studie 1002-040 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie over 52 uger på flere centre til undersøgelse af sikkerheden og virkningen af bempedoinsyre hos patienter med hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi. Virkningen af Nilemdo blev vurderet i uge 12. Studiet omfattede 2.230 patienter, der blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten bempedoinsyre (n = 1.488) eller placebo (n = 742) som tillæg til en maksimalt tolereret lipidsænkende behandling. Maksimalt tolereret lipidsænkende behandling blev defineret som en maksimalt tolereret statindosis (herunder andre statinregimer end daglig dosering og meget lave doser) alene eller i kombination med

andre lipidsænkende midler. Patienter på 40 mg simvastatin dagligt eller derover og patienter på PCSK9-hæmmere blev udelukket fra studiet.

Samlet set var gennemsnitsalderen ved *baseline* 66 år (interval: 24-88 år), 61 % var  $\geq 65$  år, 27 % kvinder, 96 % var hvide, 3 % var sorte, og 1 % var asiater. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 103,2 mg/dl (2,7 mmol/l). På tidspunktet for randomisering fik alle patienter statinbehandling, og 50 % fik højintensiv statinbehandling. Bempedoinsyre medførte en signifikant reduktion af LDL-kolesterol fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo ( $p < 0,001$ ). En signifikant højere andel af patienter i bempedoinsyregruppen sammenholdt med placebogruppen havde et LDL-kolesterolniveau på under 70 mg/dl (under 1,81 mmol/l) i uge 12 (32 % vs. 9 %,  $p < 0,001$ ); bempedoinsyre reducerede også signifikant non-HDL-C, apo B og TC (se tabel 2).

**Tabel 2: Effekten af Nilemdo sammenholdt med placebo hos patienter med primær hyperkolesterolemie eller blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig ændring i procent fra *baseline* til uge 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 <sup>a</sup> , n	498	253	1.488	742
LS-gnmsnt.	-15,1	2,4	-16,5	1,6
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	498	253	1.488	742
LS-gnmsnt.	-10,8	2,3	-11,9	1,5
apo B <sup>a</sup> , n	479	245	1.485	736
LS-gnmsnt.	-9,3	3,7	-8,6	3,3
TC <sup>a</sup> , n	499	253	1.488	742
LS-gnmsnt.	-9,9	1,3	-10,3	0,8

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = højdensitetslipoproteinkolesterol; LDL-C = lavdensitetslipoproteinkolesterol; LS = mindste kvadrater; TC = total kolesterol.

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

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

a. Den procentvise ændring fra *baseline* blev analyseret ved hjælp af kovariansmodellen ANCOVA med behandlings- og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved *baseline* som en kovariat.

#### Statin-intolerante patienter

Studie 1002-048 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie til vurdering af virkningen af Nilemdo vs. placebo til at sænke LDL-kolesterol ved tilføjelse til ezetimib hos patienter med forhøjet LDL-kolesterol, der havde statinintolerans i anamnesen, og som ikke kunne tåle mere end den lavest godkendte startdosis af et statin. Studiet omfattede 269 patienter, der blev randomiseret i forholdet 2:1, idet de fik enten bempedoinsyre (n = 181) eller placebo (n = 88) som tillægsbehandling til ezetimib 10 mg dagligt i 12 uger.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 64 år (interval: 30-86 år), 55 % var  $\geq 65$  år, 61 % var kvinder, 89 % var hvide, 8 % var sorte, 2 % var asiater, og 1 % var andet. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). 33 % af patienterne på bempedoinsyre vs. 28 % af patienterne på placebo fik på tidspunktet for randomisering statinterapi i den lavest godkendte dosis eller lavere. Bempedoinsyre medførte en signifikant reduktion af LDL-C fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsyre medførte også en signifikant reduktion af non-HDL-C, apo B og TC (se tabel 3).

1002-046-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studier over 24 uger på flere centre til undersøgelse af virkningen af Nilemdo vs. placebo hos patienter med forhøjet LDL-C, der var statin-intolerante eller ikke kunne tolerere to eller flere statiner, heraf én på laveste dosis. Patienter, der tolererede en dosis, der var mindre end den godkendte startdosis af et statin, fik lov til at blive på den dosis i studiet. Virkningen af bempedoinsyre blev vurderet i uge 12. Studiet omfattede 345 patienter, der blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten bempedoinsyre (n = 234) eller

placebo (n = 111) i 24 uger. På tidspunktet for randomisering fik 8 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, vs. 10 % af dem, der fik placebo, en statinbehandling, der var mindre end den laveste godkendte dosis, og 36 % af patienterne på bempedoinsyre var på anden ikke-statin-lipidmodificerende behandling vs. 30 % af patienterne på placebo.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 65 år (interval: 26-88 år), 58 % var  $\geq 65$  år, 56 % var kvinder, 89 % var hvide, 8 % var sorte, 2 % var asiater, og 1 % var andet. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 157,6 mg/dl (4,1 mmol/l).

Bempedoinsyre reducerede signifikant LDL-C fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo ( $p < 0,001$ ). Bempedoinsyre reducerede også signifikant non-HDL-C, apo B og TC (se tabel 3).

#### *Behandling af patienter, der ikke får lipidmodificerende behandling*

I 1002-046-studiet fik 133 patienter i bempedoinsyregruppen og 67 patienter i placebogruppen ingen baggrundsbehandling med lipidmodificerende midler. Bempedoinsyre medførte en signifikant reduktion af LDL-kolesterol fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo i denne delgruppe. Forskellen mellem bempedoinsyre og placebo i gennemsnitlig procentvis ændring af LDL-C fra *baseline* til uge 12 var -22,1 % (KI: -26,8 % – -17,4 %;  $p < 0,001$ ).

**Tabel 3: Effekten af Nilemdo sammenholdt med placebo hos statin-intolerante patienter – gennemsnitlig ændring i procent fra *baseline* til uge 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 <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
LS-gnmsnt.	-23,5	5,0	-22,6	-1,2
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82	224	107
LS-gnmsnt.	-18,4	5,2	-18,1	-0,1
apo B <sup>a</sup> , n	174	81	218	104
LS-gnmsnt.	-14,6	4,7	-14,7	0,3
TC <sup>a</sup> , n	176	82	224	107
LS-gnmsnt.	-15,1	2,9	-15,4	-0,6

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = højdensitetslipoproteinkolesterol; LDL-C = lavdensitetslipoproteinkolesterol; LS = mindste kvadrater; TC = total kolesterol.

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

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

a. Den procentvise ændring fra *baseline* blev analyseret ved hjælp af kovariansmodellen ANCOVA med behandlings- og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved *baseline* som en kovariat.

I alle fire studier sås den maksimale LDL-kolesterolsænkende virkning allerede i uge 4, og effekten blev opretholdt i hele studieperioden. Resultaterne var konsistente på tværs af alle delgrupper, der blev undersøgt i studierne, herunder alder, køn, race, etnisk oprindelse, region, anamnese med diabetes, LDL-C ved *baseline*, body mass index (BMI), HeFH-status og baggrundsbehandling.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med bempedoinsyre i den pædiatriske population fra 4 år til under 18 år ved behandling af forhøjet kolesterol. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Farmakokinetiske data viser, at bempedoinsyre absorberes med en median tid til maksimal koncentration på 3,5 timer, når det administreres som Nilemdo 180 mg-tabletter. Bempedoinsyres farmakokinetiske parametre fremlægges som gennemsnitsværdier [standardafvigelse (SD)], medmindre andet er angivet. Bempedoinsyre kan betragtes som et *prodrug*, der aktiveres intracellulært af ACSVL1 til ETC-1002-CoA. *Steady state*- $C_{\max}$  og -AUC efter administration af flere doser hos patienter med hyperkolesterolemie var hhv. 24,8 (6,9) mikrogram/ml og 348 (120) mikrogram·t/ml. Bempedoinsyres *steady state*-farmakokinetik var generelt lineær inden for et interval på 120-220 mg. Der var ingen tidsafhængige ændringer i bempedoinsyres farmakokinetik efter gentagen administration af den anbefalede dosis, og bempedoinsyres *steady state* blev nået efter 7 dage. Den gennemsnitlige akkumulationsratio for bempedoinsyre var ca. 2,3 gange.

Samtidig indtagelse af mad havde ingen indvirkning på den orale biotilgængelighed af bempedoinsyre, når det blev administreret som Nilemdo-tabletter på 180 mg. Mad sænker absorptions-hastigheden af bempedoinsyre; absorptions-hastigheds-konstanten med mad er 0,32/t.

### Fordeling

Bempedoinsyres tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) var 18 l. Bempedoinsyres plasmaproteinbinding, dets glukuronid og dets aktive metabolit, ESP15228, var hhv. 99,3 %, 98,8 % og 99,2 %. Bempedoinsyre fordeler sig ikke til de røde blodlegemer.

### Biotransformation

*In vitro*-studier af den metaboliske interaktion viser, at bempedoinsyre samt dets aktive metabolit og glukuronidformer ikke metaboliseres af cytokrom P450-enzymet og hverken hæmmer eller inducerer disse enzymer.

Den primære eliminationsvej for bempedoinsyre er gennem metabolisering til acylglukuronid. Bempedoinsyre konverteres også reversibelt til en aktiv metabolit (ESP15228) baseret på aldo-keto-reduktaseaktivitet observeret *in vitro* i humant levervæv. Det gennemsnitlige AUC for metabolit/moderstof i plasma for ESP15228 efter gentagne doser var 18 % og forblev konstant over tid. Begge stoffer konverteres til inaktive glukuronidkonjugater *in vitro* af UGT2B7. Bempedoinsyre, ESP15228 og disses konjugerede former blev detekteret i plasma, hvor bempedoinsyre tegnede sig for størstedelen af  $AUC_{0-48t}$  (46 %), og hvor dets glukuronid var næstmest prævalent (30 %). ESP15228 og dets glukuronid udgjorde hhv. 10 % og 11 % af  $AUC_{0-48t}$  i plasma.

*Steady state*- $C_{\max}$  og -AUC for den ækvipotente aktive metabolit (ESP15228) af bempedoinsyre hos patienter med hyperkolesterolemie var hhv. 3,0 (1,4) mikrogram/ml og 54,1 (26,4) mikrogram·t/ml. ESP15228 bidrog sandsynligvis i mindre grad til den generelle kliniske aktivitet af bempedoinsyre baseret på systemisk eksponering og farmakokinetiske egenskaber.

### Elimination

*Steady state*-clearance (CL/F) af bempedoinsyre i henhold til en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med hyperkolesterolemie var 12,1 ml/min efter dosering én gang dagligt; renal clearance af uomodnet bempedoinsyre udgjorde under 2 % af den samlede clearance. Den gennemsnitlige halveringstid (SD) for bempedoinsyre hos mennesker var 19 (10) timer ved *steady state*.

Efter oral enkeltdosisadministration af 240 mg bempedoinsyre (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) blev 62,1 % af den samlede dosis (bempedoinsyre og dets metabolitter) genfundet i urinen, primært som acylglukuronidkonjugat af bempedoinsyre, og 25,4 % blev genfundet i fæces. Under 5 % af den administrerede dosis blev udskilt som uomodnet bempedoinsyre i fæces og urin tilsammen.

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

Bempedoinsyres farmakokinetik blev vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse af puljede data fra alle kliniske studier (n = 2.261) for at vurdere nyrefunktionen ved *steady state*-AUC for bempedoinsyre og i et farmakokinetisk enkeltdosisstudie hos patienter med forskellige grader af nyrefunktion. Sammenholdt med patienter med normal nyrefunktion var den gennemsnitlige eksponering for bempedoinsyre højere hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion, dvs. hhv. 1,4 gange højere (90 %-PI: 1,3-1,4) og 1,9 gange højere (90 %-PI: 1,7-2,0) (se pkt. 4.4).

Der foreligger kun begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion. I et enkeltdosisstudie sås en stigning i AUC for bempedoinsyre på 2,4 gange hos patienter (n = 5) med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sammenholdt med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Kliniske studier af bempedoinsyre omfattede ikke patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling (se pkt. 4.4).

### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for bempedoinsyre og dets metabolit (ESP15228) blev undersøgt hos patienter med normal leverfunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) efter en enkeltdosis (n = 8/gruppe). Sammenholdt med patienter med normal leverfunktion sås et fald i bempedoinsyres gennemsnitlige C<sub>max</sub> og AUC på hhv. 11 % og 22 % hos patienter med let nedsat leverfunktion og på hhv. 14 % og 16 % hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Dette forventes ikke at medføre lavere effekt. Dosisjustering er derfor ikke nødvendigt hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.

Bempedoinsyre er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

### *Andre særlige populationer*

Alder, køn eller etnisk oprindelse havde ingen indvirkning på bempedoinsyres farmakokinetik. Legemsvægt var en statistisk signifikant kovariat. Den laveste kvartil af legemsvægt (< 73 kg) var forbundet med en ca. 30 % større eksponering. Den øgede eksponering var ikke klinisk signifikant, og dosisjustering baseret på vægt anbefales ikke.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I standardstudierne af genotoksicitet er der ikke identificeret mutagent eller klastogent potentiale ved bempedoinsyre. I studier af livslang karcinogenicitet hos gnavere øgede bempedoinsyre forekomsten af hepatocellulære tumorer og follikulære tumorer i skjoldbruskkirtlen hos hanrotter og hepatocellulære tumorer hos hanmus. Da der er tale om almindeligt forekommende tumorer observeret i livstidsbioanalyser hos gnavere, og da mekanismen for tumorgenese er sekundær til en gnaverspecifik PPAR alfa-aktivering, vurderes disse tumorer ikke at svare til en risiko hos mennesker.

Øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi blev kun observeret hos rotter ved  $\geq 30$  mg/kg/dag eller 4 gange eksponeringen hos mennesker ved 180 mg, og dette fortog sig delvist efter 1 måneds restitution. Reversible, ikke-signifikante ændringer i laboratorieparametre, der var indikative for denne hepatiske effekt, et fald i røde blodlegemer og koagulationsparametre og en stigning i karbamid og kreatinin blev observeret hos begge dyrearter ved tolererede doser. Nuleffekt-niveaue (NOAEL) for uønsket respons i de kroniske studier var 10 mg/kg/dag og 60 mg/kg/dag ved eksponeringer under og 15 gange den humane eksponering ved 180 mg hos hhv. rotter og aber.

Bempedoinsyre var ikke teratogent eller toksisk for embryoner eller fostre hos drægtige kaniner ved doser på op til 80 mg/kg/dag eller 12 gange den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. Drægtige rotter, der fik bempedoinsyre i en dosis på 10, 30 og 60 mg/kg/dag under organogenesen, havde nedsat antal levedygtige fostre og reduceret fostervægt ved  $\geq 30$  mg/kg/dag eller 4 gange den

systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. En øget forekomst af fund i fosterskelettet (bøjede skulderblade og ribben) blev observeret ved alle doser ved eksponeringer under den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. I et studie af præ- og postnatal udvikling hos drægtige rotter, der fik bempedoinsyre i en dosis på 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag i drægtigheds- og dieperioden, sås maternelle bivirkninger ved en dosis på  $\geq 20$  mg/kg/dag, nedsat antal levende unger samt nedsat overlevelse, vækst, indlæringssevne og hukommelse hos ungerne ved  $\geq 10$  mg/kg/dag, med maternelle eksponeringer på 10 mg/kg/dag, dvs. under eksponeringen hos mennesker ved 180 mg.

Der foreligger ingen data om Nilemdos indvirkning på menneskers fertilitet. Administration af bempedoinsyre til han- og hunrotter inden parring og frem til drægtighedsdag 7 hos hunrotter medførte ændringer i østrogencyklus, nedsat antal gule legemer og implantationer ved  $\geq 30$  mg/kg/dag. Der sås ingen effekt på hverken hanners eller hunners fertilitet eller hanners spermparametre ved 60 mg/kg/dag (hhv. 4 og 9 gange den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletkerne

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Natriumstivelsesglycolat (type A)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Vandfri kolloid silica (E551)

#### Filmovertræk

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol (E1203)  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol/PEG (E1521)

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

36 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium-blister.  
Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.  
Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium perforerede enkelt dosisblister.  
Pakningsstørrelser på 10 x 1, 50 x 1 eller 100x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1425/001 - 011

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 01/04/2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilemdo 180 mg filmovertrukne tabletter  
bempedoinsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
10 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukket tablet  
50 x 1 filmovertrukket tablet  
100 x 1 filmovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nilemdo 180 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilemdo 180 mg filmovertrukne tabletter  
bempedoinsyre

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Nilemdo 180 mg filmovertrukne tabletter bempedoinsyre



**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nilemdo
3. Sådan skal du tage Nilemdo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad er Nilemdo, og hvordan virker det?

Nilemdo er et lægemiddel, der sænker niveauet af det såkaldt "dårlige" kolesterol (LDL-kolesterol), der er en type fedt i blodet.

Nilemdo indeholder det aktive stof bempedoinsyre, der først bliver aktivt, når det når leveren, hvor det forandres til dets aktive form. Bempedoinsyre sænker produktionen af kolesterol i leveren og øger fjernelsen af LDL-kolesterol fra blodet ved at blokere et enzym (ATP-citratlyase), der er nødvendigt for dannelsen af kolesterol.

##### Hvad anvendes Nilemdo til?

Nilemdo gives til voksne med primær hyperkolesterolemie eller blandet dyslipidæmi, som er sygdomme, der forårsager et højt kolesterolniveau i blodet. Nilemdo gives i tillæg til kolesterolsænkende diæt.

Nilemdo gives:

- hvis du har brugt et statin (f.eks. simvastatin, et almindeligt anvendt lægemiddel til behandling af forhøjet kolesterol), uden at det har sænket dit LDL-kolesterol tilstrækkeligt
- alene eller sammen med andre lipidsænkende midler, når statin ikke tåles eller ikke kan anvendes.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nilemdo

### Tag ikke Nilemdo:

- hvis du er allergisk over for bempedoinsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nilemdo (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du tager over 40 mg simvastatin dagligt (et andet kolesterolsænkende lægemiddel).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nilemdo:

- hvis du tidligere har haft urinsyreigt
- hvis du har alvorlige nyreproblemer
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Lægen vil måske tage en blodprøve, før du begynder at tage Nilemdo, for at se, hvor godt din lever fungerer.

### Børn og unge

Nilemdo må ikke gives til børn og unge under 18 år. Anvendelse af Nilemdo er ikke undersøgt hos denne aldersgruppe.

### Brug af anden medicin sammen med Nilemdo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Fortæl det især til lægen, hvis du tager lægemidler, der indeholder nogen af følgende aktive stoffer:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin (såkaldte statiner, der sænker kolesterolniveauet).  
Risikoen for muskelsygdom kan øges ved samtidig anvendelse af et statin og Nilemdo. Sig det til lægen med det samme, hvis du oplever uventet smerte, ømhed eller svaghed i musklerne
- bosentan (til behandling af forhøjet blodtryk i lungearterierne)
- fimasartan (til behandling af forhøjet blodtryk og hjertesvigt)
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir eller voxilaprevir (til behandling af hepatitis C).

### Graviditet og amning

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, da det muligvis kan være skadeligt for det ufødte barn. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen og holde op med at tage Nilemdo.

- **Graviditet**  
Inden du påbegynder behandling, skal du bekræfte, at du ikke er gravid, og at du bruger sikker prævention som anvist af lægen. Hvis du bruger p-piller og oplever diarré eller opkastning, der varer mere end 2 dage, skal du bruge en anden præventionsmetode (f.eks. kondom eller pessar) i 7 dage, efter at symptomerne har fortaget sig.

Hvis du efter at være startet på Nilemdo beslutter, at du ønsker at blive gravid, skal du sige det til lægen, da din behandling så skal ændres.

- **Amning**  
Du må ikke tage Nilemdo, hvis du ammer, da det er ukendt, om Nilemdo udskilles i modermælk.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nilemdo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Nilemdo indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Nilemdo**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet én gang dagligt.

Tabletten skal synkes hel og kan tages med eller uden mad.

#### **Hvis du har taget for meget Nilemdo**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme.

#### **Hvis du har glemt at tage Nilemdo**

Hvis du opdager, at du har glemt:

- at tage din dosis sent på dagen, skal du tage den glemte dosis og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag.
- at tage din dosis dagen før, skal du tage din nye tablet på det sædvanlige tidspunkt; du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Nilemdo**

Du må ikke holde op med at tage Nilemdo uden lægens godkendelse, da dit kolesterol kan stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan optræde med følgende hyppigheder:

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- øget urinsyre i blodet, urinsyreigt
- smerter i skuldre, ben eller arme
- unormale levertal i blodprøver

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat hæmoglobin (et protein i de røde blodlegemer, der transporterer ilt)
- forhøjet kreatinin og karbamid i blodet (laboratorietest for nyrefunktion)
- nedsat glomerulær filtrationshastighed (et mål for nyrefunktionen)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Nilemdo indeholder:**

- Aktivt stof: bempedoinsyre. Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - lactosemonohydrat (se til sidst i pkt. 2 under "Nilemdo indeholder lactose og natrium")
  - mikrokrystallinsk cellulose (E460)
  - natriumstivelsesglycolat (type A) (se til sidst i pkt. 2 under "Nilemdo indeholder lactose og natrium")
  - hydroxypropylcellulose (E463)
  - magnesiumstearat (E470b)
  - vandfri kolloid silica (E551)
  - delvist hydrolyseret polyvinylalkohol (E1203), talcum (E553b), titandioxid (E171), macrogol/PEG (E1521)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Filmovertrukne tabletter, der er hvide til offwhite, ovale og præget med "180" på den ene side og "ESP" på den anden side. Tablettørrelse: 13,97 mm × 6,60 mm × 4,80 mm.

Nilemdo fås i plast/aluminium-blisters i æsker med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller enkeltdosisblisters i æsker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i Danmark.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland

### **Fremstiller**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.