▼ 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

Ubeslo 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Obicetrapib (als Hemicalcium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,78 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von 6,25 mm und der Prägung „JK10" auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen, 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 Dosis von Ubeslo beträgt einmal täglich eine Filmtablette mit 10 mg.

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) liegen nur begrenzte Daten vor. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. Obicetrapib wird für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ubeslo 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Ubeslo angewendet wird.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten mit Obicetrapib bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) vor. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit ESRD kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Ubeslo angewendet wird.

Altersbedingte Makuladegeneration

Während der klinischen Entwicklung von Obicetrapib und in klinischen Studien mit anderen Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Hemmern wurde kein erhöhtes Risiko für altersbedingte Makuladegeneration beobachtet. Jedoch wurde ein hoher HDL-C-Spiegel infolge eines genetischen CETP-Mangels mit einem erhöhten Risiko für eine altersbedingte Makuladegeneration assoziiert. Für eine abschließende Beurteilung dieses potenziellen Risikos liegen nur begrenzte Daten vor.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Obicetrapib

Obicetrapib wird hepatisch eliminiert, wobei die jeweilige Rolle des Metabolismus und der biliären/intestinalen Ausscheidung noch nicht vollständig geklärt ist. *In vitro* ist Obicetrapib ein Substrat von CYP3A4, CYP2C9 und P-gp. Es liegen keine klinischen Wechselwirkungsstudien mit Inhibitoren dieser Proteine vor. Obicetrapib wird in Kombination mit starken Inhibitoren von CYP3A4, CYP2C9 und P-gp nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist aufgrund des Risikos einer erhöhten Plasmaexposition von Obicetrapib Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Obicetrapib mit starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Obicetrapib führen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte das Risiko einer verringerten Wirksamkeit berücksichtigt werden.

Auswirkungen von Obicetrapib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate
Obicetrapib ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Bei Steady-State-Konzentrationen von Obicetrapib wurde eine signifikante Verringerung der systemischen Midazolam-Exposition beobachtet (die Werte für die Fläche unter der Kurve [AUC] waren um etwa 23 % und die maximale Konzentration [C_{max}] um etwa 17 % niedriger).

Wenn Obicetrapib gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Warfarin, Carbamazepin), muss das Risiko für eine verringerte Exposition und reduzierte Wirksamkeit des CYP3A4-Substrats berücksichtigt werden.

In-vitro-Studien haben auch auf eine Hemmung von intestinalem CYP3A4 hingewiesen. Es kann ein Risiko für vorübergehend erhöhte Konzentrationen von oralen CYP3A4-Substraten bei Einleitung der Behandlung mit Obicetrapib bestehen, bevor sich der Induktionseffekt vollständig entwickelt hat.

CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate
In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Obicetrapib ein Induktor von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 ist. Es liegen keine klinischen Wechselwirkungsstudien mit Substraten dieser Proteine vor. Wenn Obicetrapib gleichzeitig mit CYP2B6- oder CYP2C-empfindlichen Substraten angewendet wird (z. B. Repaglinid, Warfarin, Gliclazid, Phenytoin, Valproinsäure), muss das Risiko einer verringerten Exposition und reduzierten Wirksamkeit des CYP2B6/2C-Substrats berücksichtigt werden.

Transportervermittelte Wechselwirkungen
Klinische Wechselwirkungsstudien zu Obicetrapib und der gleichzeitigen Anwendung mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Ezetimib, oralen Kontrazeptiva (Drospirenon/Ethinylestradiol) und Digoxin wurden durchgeführt, wobei keine Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Gemfibrozil
Sowohl Gemfibrozil als auch Obicetrapib erhöhen die HDL-C-Spiegel. Die gleichzeitige Anwendung der Präparate wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur eine sehr begrenzte Menge an Daten aus der Anwendung von Ubeslo bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Obicetrapib nur bei maternaltoxischen Dosen zu einer Reproduktionstoxizität führt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Ubeslo während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Obicetrapib / Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Obicetrapib / Metabolite beim Tier in die Milch ausgeschieden werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob die Behandlung mit Ubeslo zu unterbrechen ist /auf die Behandlung mit Ubeslo verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu Auswirkungen von Obicetrapib auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die weibliche Fertilität bei Expositionen gezeigt, die deutlich über denen liegen, die bei der empfohlenen klinischen Dosis erreicht werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ubeslo hat möglicherweise geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss berücksichtigt werden, dass unter Obicetrapib über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypertonie (4,9 %), Schwindelgefühl (2,8 %), Kopfschmerzen (2,5 %), Diarrhö (2,5 %), Abdominalschmerz (1,6 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (1,6 %) und Glucose im Blut erhöht (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in zwei klinischen Phase-3-Zulassungsstudien beobachtet wurden, sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörung	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerz*	Häufig
	Übelkeit	Gelegentlich
Untersuchungen	Glucose im Blut erhöht	Häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Häufig

* einschließlich Schmerzen im Oberbauch

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 150 mg/Tag (d. h. dem 15-Fachen der Tagesdosis 10 mg) ohne Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität angewendet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Obicetrapib-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sind Patienten 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: C10AX22

Wirkmechanismus

Obicetrapib ist ein selektiver Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Hemmer. Die CETP-Hemmung unterbricht den Transfer von Cholesterylestern von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Partikeln auf Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Partikel. Infolgedessen verringert sich der hepatische Cholesterinpool und Hepatozyten regulieren die LDL-Rezeptoren hoch, was zu einer erhöhten hepatischen Aufnahme und einem erniedrigten Plasmaspiegel von LDL-C führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens
Bei einer Einzeldosis von 150 mg (dem 15-Fachen der Tagesdosis 10 mg) verlängerte Obicetrapib das QT-Intervall in keinem klinisch relevanten Ausmaß.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Auswirkung von Obicetrapib auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht erwiesen.

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit maximal verträglicher Statin-Gabe, mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien
Die Wirksamkeit von Obicetrapib wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Zulassungsstudien untersucht, an denen 2 884 erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und/oder gemischter Dyslipidämie teilnahmen, wobei 1 922 Patienten randomisiert Obicetrapib zugeteilt wurde. Alle Patienten erhielten einmal täglich 10 mg Obicetrapib oder Placebo oral. In beiden Studien wurde Obicetrapib als Zusatz zu lipidmodifizierenden Therapien, definiert als die maximal tolerierte Dosis von Statinen allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien, untersucht. Die Studien schlossen etwa 9 % Patienten mit dokumentierter Statinunverträglichkeit ein. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in beiden Phase-3-Studien bestand in der mittleren prozentualen Senkung des LDL-C in Woche 12 (Tag 84) gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn im Vergleich zu Placebo.

In der Studie TA-8995-301 (BROOKLYN), die bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, wurde die Wirksamkeit von Obicetrapib am Tag 84 (Woche 12) untersucht. Die Studie umfasste 354 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Obicetrapib (n = 236) oder Placebo (n = 118) zugeteilt wurden. Insgesamt lag das Durchschnittsalter zu Studienbeginn bei 57 Jahren (Bereich: 20 bis 85 Jahre); 28 % waren ≥ 65 Jahre alt, 54 % waren Frauen, 93 % waren Weiße, 2 % waren Schwarze und 2 % waren Asiaten. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert zu Studienbeginn betrug 123,4 mg/dl (3,2 mmol/l) in der Obicetrapib-Gruppe und 119,9 mg/dl (3,1 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 87 % der Patienten eine Statintherapie und 75 % erhielten eine hochintensive Statintherapie, 13 % der Patienten hatten eine Statinunverträglichkeit, 53 % der Patienten erhielten Ezetimib, und 16 % erhielten Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren.

In der Studie TA-8995-302 (BROADWAY), die bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und/oder atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung durchgeführt wurde, wurde die Wirksamkeit von Obicetrapib am Tag 84 (Woche 12) bewertet. Die Studie umfasste 2 530 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Obicetrapib (n = 1 686) oder Placebo (n = 844) zugeteilt wurden.

Insgesamt betrug das mittlere Alter zu Studienbeginn 65 Jahre (Bereich: 22 bis 90 Jahre); 58 % waren ≥ 65 Jahre alt, 34 % waren Frauen, 75 % waren Weiße, 6 % waren Schwarze und 18 % waren Asiaten. Der mittlere LDL-C-Wert zum Studienbeginn betrug 98,1 mg/dl (2,5 mmol/l) in der Obicetrapib-Gruppe und 98,4 mg/dl (2,6 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 92 % der Patienten eine Statintherapie und 70 % eine hochintensive Statintherapie, 9 % der Patienten vertrugen Statine nicht, 27 % der Patienten erhielten Ezetimib, und 4 % erhielten PCSK9-Hemmer.

Von beiden Studien TA-8995-301 (BROOKLYN) und TA-8995-302 (BROADWAY) wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) der New York Heart Association-Klasse III oder IV in der Vorgeschichte, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30 % und/oder einer akuten kardiovaskulären Erkrankung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening ausgeschlossen.

Tabelle 2: Wirkungen der Behandlung mit Obicetrapib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und/oder atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung (mittlere prozentuale Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12) – ITT-Population

	Studie TA-8995-301 n = 354		Studie TA-8995-302 n = 2 530	
	Obicetrapib n = 236	Placebo n = 118	Obicetrapib n = 1 686	Placebo n = 844
LDL-C				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 232 123,4 (3,2)	n = 118 119,9 (3,1)	n = 1 679 98,1 (2,5)	n = 842 98,4 (2,5)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 227 77,0 (1,99)	n = 114 118,2 (3,06)	n = 1 615 62,8 (1,63)	n = 804 92,3 (2,39)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-36,05	0,25	-29,94	2,70
Obicetrapib versus Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-36,31 (-42,22; -30,39)		-32,65 (-35,79; -29,50)	

	Studie TA-8995-301 n = 354		Studie TA-8995-302 n = 2 530	
	Obicetrapib n = 236	Placebo n = 118	Obicetrapib n = 1 686	Placebo n = 844
ApoB				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl	n = 234 107,2	n = 118 105,3	n = 1 685 91,6	n = 843 91,9
Tag 84 Mittelwert, mg/dl	n = 230 81,4	n = 115 107,1	n = 1 633 70,7	n = 809 88,4
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-21,45	2,93	-17,84	1,08
Obicetrapib versus Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-24,39 (-28,58; -20,20)		-18,92 (-20,76; -17,09)	
Non-HDL-C				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 234 148,4 (3,84)	n = 118 146,7 (3,8)	n = 1 685 124,7 (3,23)	n = 843 125,6 (3,25)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 230 98,0 (2,54)	n = 115 148,4 (3,84)	n = 1 634 84,5 (2,19)	n = 809 120,1 (3,11)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-31,62	2,83	-26,64	2,81
Obicetrapib vs. Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-34,45 (-39,67; -29,24)		-29,44 (-31,89; -26,99)	
HDL-C				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 234 53,2 (1,35)	n = 118 50,2 (1,3)	n = 1 685 49,5 (1,28)	n = 843 49,7 (1,29)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 230 122,0 (3,16)	n = 115 51,4 (1,33)	n = 1 634 113,3 (2,93)	n = 809 49,3 (1,28)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	139,92	1,26	136,87	0,61
Obicetrapib vs. Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	138,66 (126,42; 150,90)		136,26 (132,46; 140,07)	
Lp(a)				
Ausgangswert Mittelwert, nmol/l	n = 234 107,04	n = 118 115,25		
Tag 84 Mittelwert, nmol/l	n = 230 81,86	n = 115 117,41		
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-35,42	10,52		
Obicetrapib vs. Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-45,94 (-65,88; -26,00)			

ApoB = Apolipoprotein B, HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Lp(a) = Lipoprotein a, Non-HDL-C = Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Die Werte stellen Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (*Least Square Means*, LS) dar.

Die maximale Wirksamkeit von Obicetrapib bei der LDL-C-Senkung wurde bereits in Woche 4 der Studie TA-8995-302 (BROADWAY) beobachtet und während des einjährigen Behandlungszeitraums aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Statinunverträglichkeit

Die Wirksamkeit von Obicetrapib bei Patienten mit Statinunverträglichkeit wurde im Rahmen einer explorativen Analyse basierend auf der Untergruppe von 249 Patienten mit dokumentierter Statinunverträglichkeit aus den Studien TA-8995-301 und TA-8995-302 untersucht. In dieser Gruppe senkte Obicetrapib das LDL-C von 145,6 mg/dl (3,8 mmol/l) als Ausgangswert zu Studienbeginn auf 91,1 mg/dl (2,4 mmol/l) in Woche 12. Die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangswert betrug -36,78 % im Obicetrapib-Arm gegenüber 1,68 % im Placebo-Arm (Behandlungsunterschied -38,46 %; 95-%-KI: -46,32; -30,61). Die Auswirkungen auf ApoB und Non-HDL-C entsprachen den in der Gesamtpopulation beobachteten Werten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ubeslo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die in diesem Abschnitt beschriebenen pharmakokinetischen Eigenschaften von Obicetrapib basieren auf der Beurteilung bei gesunden Probanden, während die Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen auf Daten von Patienten beruht.

Resorption

Die Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (t_{max}) beträgt für Obicetrapib ungefähr 6 Stunden nach Gabe einer Einzel- oder Mehrfachdosis von 10 mg. Nach Mehrfachgabe von 10 mg Obicetrapib pro Tag betrug die C_{max} im *Steady State* 708,2 ng/ml und die AUC 13 122 ng•h/ml. Das *Steady State* wurde nach 11 Tagen kontinuierlicher Anwendung erreicht.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte eine höhere Exposition zur Folge. Die Spitzen- und Gesamtexposition war 55 –59 % höher nach Mahlzeiten verglichen mit denen unter nüchternen Bedingungen. In den klinischen Zulassungsstudien wurde Obicetrapib ohne Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme verabreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen betrug 87 l. Die Plasmaproteinbindung von Obicetrapib war > 99 %. Es fand eine begrenzte Verteilung von Obicetrapib in Blutzellen statt.

Biotransformation

Obicetrapib wird hauptsächlich hepatisch eliminiert, jedoch ist der relative Anteil von Metabolismus und Ausscheidung *in vivo* noch nicht vollständig charakterisiert. *In vitro* wurde Obicetrapib durch CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert und war ein Substrat von P-gp. In einer Massenbilanzstudie mit radioaktiv markierter Substanz (10 mg) wurden nur 36 % der Dosis identifiziert.

Im menschlichen Plasma, in Urin oder Fäzes wurden keine Hauptmetaboliten (> 10 % der Gesamtexposition) nachgewiesen.

Elimination

In der Massenbilanzstudie war der Haupteliminationsweg nach oraler Gabe über die Fäzes, wobei 63,8 % (Mittelwert) der Dosis innerhalb von 816 Stunden wiedergefunden wurden (25,4 % wurden als unverändertes Obicetrapib wiedergefunden). Im Urin wurde kein unverändertes Obicetrapib gefunden, jedoch wurden 15,4 % (Mittelwert) der verabreichten Radioaktivität innerhalb von 816 Stunden nach der Gabe als Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Die Clearance von Obicetrapib betrug nach einer Einzeldosis 9 ml/min. Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit für Obicetrapib betrug 161 Stunden (ungefähr 1 Woche).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde nach Gabe einer Einzeldosis (5 – 150 mg) und einer Mehrfachdosis (1 – 25 mg) von Obicetrapib untersucht. Es zeigte sich eine weniger als dosisproportionale Pharmakokinetik.

Es gab zeitabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik von Obicetrapib nach wiederholter Gabe einer 10-mg-Dosis. Die Exposition von Obicetrapib nahm im *Steady State* im Vergleich zur Exposition nach einer Einzeldosis von Obicetrapib ab.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Von 1 919 Patienten, die in den placebokontrollierten Phase-3-Studien mit Obicetrapib behandelt wurden, waren 1 050 (54,7 %) ≥ 65 Jahre und 312 (16,3 %) ≥ 75 Jahre alt. Die Pharmakokinetik von Obicetrapib war vom Alter nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung
Unverändertes Obicetrapib wird nicht über den Urin ausgeschieden. Die Phase-3-Studien umfassten Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von ≥ 90 ml/min/1,73 m² (n = 881), 60 bis < 90 (n = 737) und 30 bis < 60 (n = 184). Die beobachtete $C_{min,ss}$ an Tag 84 betrug 447 ng/ml bzw. 467 ng/ml und 428 ng/ml für Probanden mit normaler Nierenfunktion bzw. leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Es lagen nur begrenzte Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Obicetrapib wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) unter Dialyse untersucht.

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Obicetrapib wurde bei Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 8) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) (n = 10) nach einer 10-mg-Einzeldosis untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden war die C_{max} von Obicetrapib bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 28 % niedriger. Im Vergleich zu gesunden Probanden war die AUC_{0-inf} bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 20 % größer. Die Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Child-Pugh-B-Patienten wies jedoch keine abnormalen Bilirubin-, Albumin- oder Prothrombinzeit-Werte auf. Das deutet darauf hin, dass diese möglicherweise nicht vollständig repräsentativ für die Patientengruppe mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und verminderter metabolischer Kapazität sind.

Obicetrapib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Sonstige besondere Patientengruppen
Die Pharmakokinetik von Obicetrapib war nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst von ethnischer Herkunft (Weiße oder andere, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiaten), Geschlecht (männlich, weiblich), Körpergewicht (44 – 181 kg), Body-Mass-

Index (< 25 kg/m^2, 25 bis 30 kg/m^2, ≥ 30 kg/m^2), Komorbiditäten (Diabetes, Hypertonie) oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu 26 Wochen an Ratten und bis zu 39 Wochen an Cynomolgus-Affen waren die Hauptbefunde dosisabhängige, reversible gastrointestinale Wirkungen, die durch Diarrhö/Fäzesanomalien, verminderte Futteraufnahme und verminderte Körpergewichtszunahme gekennzeichnet waren. Die NOAEL-basierten Sicherheitsabstände für diese Befunde lagen ungefähr 4-fach (Ratten) bzw. 8-fach (Affen) über der humanen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis.

Beeinträchtigungen der weiblichen Fertilität, bestehend aus einer verringerten Anzahl an Schwangerschafts-Gelbkörpern und Implantationen, wurden bei Ratten bei einer Exposition beobachtet, die etwa dem 14-Fachen der humanen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprach (basierend auf der AUC).

In Studien zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz fötaler Variationen (erhöhte Inzidenz voll ausgebildeter überzähliger Rippen, präsakraler Wirbel und kurzer überzähliger Rippen bei Ratten sowie anomale Beckenausrichtung, unvollständige Ossifikation der Brustwirbelkörper und Verknöcherungsbrücke des Jochbogens bei Kaninchen) nur bei maternaltoxischen Dosen beobachtet, bei einem Expositionsabstand vom 20- bzw. 2-Fachen im Vergleich zur humanen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war die Behandlung von F0-Weibchen mit einer verminderten Körpergewichtszunahme und einem verzögerten Zeitpunkt des Augenöffnens bei den F1-Nachkommen verbunden, wenn die maternale Exposition etwa das 15-Fache der humanen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis überstieg.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Mannitol (E 421)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug

Hypromellose (2910, 15 mPa•s) (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aclar//Aluminium und PA/Aluminium/PVC//Aluminium.

Ubeslo 10 mg Filmtabletten sind erhältlich in Packungsgrößen zu 15, 30 und 90 Tabletten.

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

A. Menarini International Licensing S.A.
12c Impasse Drosbach
1882 Luxembourg
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/26/2055/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.09.2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 30 Filmtabletten
Packung mit 90 Filmtabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Tel.: (030) 67 07 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 67 07 - 2120
www.berlin-chemie.de

6140000194