▼ 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

Evlarco 10 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Obicetrapib (als Hemicalcium) und 10 mg Ezetimib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 52,73 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blassorange, runde Tablette mit einem Durchmesser von 8,5 mm und der Prägung „MD20“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Evlarco 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 mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die mit Ezetimib allein die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Obicetrapib und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Evlarco beträgt einmal täglich eine Filmtablette mit 10 mg/10 mg.

Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern
Die Einnahme von Evlarco sollte entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Anwendung eines Gallensäurebinders erfolgen.

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 Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit Evlarco wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung aufgrund der unbekannten Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evlarco 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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Die gleichzeitige Anwendung von Evlarco zusammen mit einem Statin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Evlarco zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen kontraindiziert.
- Wenn Evlarco gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, beachten Sie bitte die Fachinformation der jeweiligen Statin-Therapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Leberenzyme
In kontrollierten Studien zur gleichzeitigen Gabe wurden bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, konsekutive Erhöhungen der Transaminasen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwerts) beobachtet. Zu Beginn der Therapie sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Behandlung mit Evlarco ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf über dem Dreifachen des oberen Normwerts persistiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Skelettmuskulatur
Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig mit Ezetimib ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter einer Ezetimib-Monotherapie sowie sehr selten nach Zugabe von Ezetimib zu anderen Wirkstoffen berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aufgrund muskulärer Symptomatik oder bei Diagnose einer Myopathie durch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CPK)-Spiegel über dem Zehnfachen des oberen Normwertes sollten Ezetimib und die Begleittherapie mit einem Statin und anderen Wirkstoffen, die ein Rhabdomyolyserisiko beinhalten, sofort abgesetzt werden. Alle Patienten, die auf eine Therapie mit Ezetimib eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung
Aufgrund der unbekannten Wirkung der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) wird Evlarco bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

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 Evlarco angewendet wird.

Fibrate
Die Sicherheit und Wirksamkeit von zusammen mit Fibraten angewendetem Ezetimib ist nicht erwiesen. Wenn bei Patienten, die Evlarco 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
Eine Therapie mit Evlarco ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Bei Patienten, die Evlarco und Ciclosporin erhalten, müssen die Ciclosporin-Konzentrationen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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 wurden hohe Spiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) 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
Evlarco 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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Einzelkomponenten von Evlarco

Transportervermittelte Wechselwirkungen

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.

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 Ausschüttung von Cholesterin in die Galle erhöhen und so zu einer 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 Evlarco kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn bei einem Patienten, der Evlarco und Fenofibrat erhält, eine Cholelithiasis vermutet wird, sollte die Bildung von Gallensteinen abgeklärt und eine alternative lipidsenkende Therapie 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 Ciclosporin 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 AUC für Gesamt-Ezetimib, verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation, die in einer anderen Studie nur Ezetimib allein erhielt (n = 17). In einer weiteren Studie wies ein Nierentransplantationspatient mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und mehrere andere Arzneimittel erhielt, im Vergleich zu den Kontrollpersonen unter gleichzeitiger Monotherapie mit Ezetimib eine um das 12-Fache größere Gesamt-Ezetimib-Exposition (Ezetimib + Ezetimib-Glucuronid) auf.

Colestyramin

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin führte zu einer Verringerung der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib um ca. 55 %. Die schrittweise Senkung des LDL-Cholesterins durch die Gabe von Evlarco zusätzlich zu Colestyramin kann aufgrund dieser Wechselwirkung verringert sein (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen der Einzelkomponenten von Evlarco auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

In einer Zwei-Perioden-Crossover-Studie mit zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage und 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 Therapie mit Obicetrapib/Ezetimib im Zusammenhang mit Ciclosporin ist Vorsicht geboten. Die Ciclosporin-Spiegel sind bei Patienten zu überwachen, die Evlarco und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Antikoagulanzien

In einer Studie an 12 gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) kei-

ne 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 Obicetrapib/Ezetimib zusätzlich zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans oder Fluindion gegeben wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wechselwirkungen
In klinischen Interaktionsstudien hatte Ezetimib bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam. Cimetidin hatte bei gleichzeitiger Anwendung mit Ezetimib keinen Einfluss auf dessen Bioverfügbarkeit.

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 Evlarco bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit einer Obicetrapib-Monotherapie weisen darauf hin, dass Obicetrapib nur bei maternaltoxischen Dosen zu einer Reproduktionstoxizität führt (siehe Abschnitt 5.3). Eine Ezetimib-Monotherapie verursacht keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Evlarco während der Schwangerschaft vermieden werden.

In tierexperimentellen Studien, in denen Ezetimib zusammen mit Statinen verabreicht wurde, wurden teratogene und embryoletale Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Evlarco bei Frauen, die Statine erhalten, während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 ist nicht bekannt, ob Ezetimib / Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. In Studien an Ratten wurde eine Sekretion von Ezetimib in die Milch gezeigt.

Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Evlarco während der Stillzeit vermieden werden.

Bei Frauen, die Statine einnehmen, ist Evlarco während der Stillzeit kontraindiziert, da schwerwiegende schädliche Wirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Zu Auswirkungen von Obicetrapib und Ezetimib auf die menschliche Fertilität, als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen, liegen keine Daten vor.

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen der Kombination aus Obicetrapib und Ezetimib oder von Ezetimib in Kombination mit Statinen auf die Fertilität bei Tieren vor. Tierexperimentelle Studien mit einer Obicetrapib-Monotherapie haben Auswirkungen auf die weibliche Fertilität bei Expositionen gezeigt, die deutlich über denen liegen, die bei der empfohlenen klinischen Dosis erreicht werden, wohingegen in tierexperimentellen Studien mit einer Ezetimib-Monotherapie oder einer Statin-Monotherapie keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Evlarco 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 Ezetimib und Obicetrapib über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hypertonie (5,7 %), Schwindelgefühl (2,8 %), Kopfschmerzen (2,8 %), Diarrhö (2,5 %), Abdominalschmerz (1,6 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (1,6 %), Ermüdung (1,4 %) und Glucose im Blut erhöht (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die in zwei klinischen Phase-3-Zulassungsstudien mit Obicetrapib, in einer 12-wöchigen Phase-3-Studie mit der Obicetrapib/Ezetimib-Kombination sowie aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung von Ezetimib 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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem)	Nicht bekannt[2]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Gelegentlich[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörung	Gelegentlich[1]
	Depression	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Parästhesie	Gelegentlich[2]
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
	Hitzewallung	Gelegentlich[2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich[2]
	Dyspnoe	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerz*	Häufig
	Flatulenz	Häufig[2]
	Übelkeit	Gelegentlich
	gastroösophageale Refluxerkrankung	Gelegentlich[2]
	Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gastritis	Gelegentlich[2]
	Obstipation, Pankreatitis	Nicht bekannt[2]
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, Cholelithiasis, Cholezystitis	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Gelegentlich[2]
	Erythema multiforme	Nicht bekannt[2]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig[2]
	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Gliedmaßen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschwäche	Gelegentlich[2]
	Myopathie / Rhabdomyolyse	Nicht bekannt[2]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem	Gelegentlich[2]
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Häufig
	Glucose im Blut erhöht	Häufig[1]
	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig[2]
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig[2]
	Gammaglutamyltransferase erhöht	Gelegentlich[2]
	Leberfunktionstest anomal	Gelegentlich[2]

* einschließlich Schmerzen im Oberbauch

[1] beobachtet unter Obicetrapib allein

[2] beobachtet unter Ezetimib allein

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzyme

In kontrollierten klinischen Prüfungen zur Kombinationsbehandlung mit Ezetimib, das gleichzeitig mit einem Statin eingeleitet wurde, betrug die Inzidenz von aufeinanderfolgenden Erhöhungen (≥ dem Dreifachen des oberen Normwerts) 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.

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

Im Falle einer Überdosierung mit Evlarco sind Patienten symptomatisch zu behandeln, und es sind unterstützende Maßnahmen nach Bedarf einzuleiten.

Obicetrapib
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.

Ezetimib
In klinischen Studien wurde die Anwendung von 50 mg Ezetimib/Tag bei 15 gesunden Probanden bis zu 14 Tage lang oder von 40 mg Ezetimib/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bis zu 56 Tage lang im Allgemeinen gut vertragen. Bei Tieren wurden nach oral gegebenen Einzeldosen von 5 000 mg Ezetimib/kg an Ratten und Mäusen sowie von 3 000 mg Ezetimib/kg an Hunden keine toxischen Effekte beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10BA17

Wirkmechanismus
Dieses Arzneimittel enthält Obicetrapib und Ezetimib, zwei LDL-C-senkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen.

Obicetrapib
Obicetrapib ist ein selektiver Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Hemmer. Die CETP-Hemmung unterbricht den Transfer von Cholesterylestern von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Partikeln auf 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.

Ezetimib
Durch Hemmung des Steroltransporters Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) in der Bürstensaummembran der Enterozyten vermindert Ezetimib die Resorption von Cholesterin und dessen Transport zur Leber. Infolgedessen regulieren Hepatozyten die LDL-Rezeptoren hoch, was zu einer erhöhten LDL-C-Clearance aus dem Kreislauf führt.

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

Die Wirkung von Ezetimib oder der Kombination aus Obicetrapib und Ezetimib auf das QT-Intervall wurde nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Ezetimib 10 mg reduziert nachweislich die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Auswirkung von Obicetrapib in Kombination mit Ezetimib 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/Ezetimib wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit vier Behandlungsarmen untersucht, an der 407 erwachsene Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und/oder atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mehreren Risikofaktoren für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen teilnahmen. Die im Verhältnis 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten täglich Obicetrapib/Ezetimib 10 mg/10 mg (n = 102), Obicetrapib 10 mg (n = 102), Ezetimib 10 mg (n = 101) oder Placebo (n = 102), als Zusatztherapie zur maximal verträglichen Statintherapie, mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie. Eine vorherige Behandlung mit Ezetimib war nicht zulässig. Patienten mit Herzinsuffizienz 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 wurden von der Studie ausgeschlossen. Die koprimären Wirksamkeitsendpunkte bestanden in der mittleren prozentualen Senkung des LDL-C in Woche 12 (Tag 84) gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn, jeweils für Obicetrapib/Ezetimib versus Placebo, Obicetrapib/Ezetimib versus Obicetrapib, Obicetrapib/Ezetimib versus Ezetimib und Obicetrapib versus Placebo.

Die demografischen Daten und die Ausgangsmerkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Insgesamt lag das Durchschnittsalter zu Studienbeginn bei 67 Jahren (Bereich: 37 bis 88 Jahre); 67 % waren ≥ 65 Jahre alt, 44 % waren Frauen, 83 % waren Weiße, 15 % waren Schwarze und 1 % waren Asiaten. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert zu Studienbeginn lag über alle Behandlungsgruppen hinweg zwischen 91,0 mg/dl (2,35 mmol/l) und 100,0 mg/dl (2,59 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 89 % der Patienten eine Statintherapie, und 71 % der Patienten erhielten eine hochintensive Statintherapie. 11 % der Patienten hatten eine Statinunverträglichkeit und 4 % erhielten Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitoren (PCSK9-Inhibitoren).

Tabelle 2: Wirkungen der Behandlung mit Obicetrapib/Ezetimib bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und/oder atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mehreren Risikofaktoren für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (mittlere prozentuale Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12) – ITT-Population

	Obicetrapib/Ezetimib 10 mg/10 mg n = 102	Placebo n = 102	Obicetrapib 10 mg n = 102	Ezetimib 10 mg n = 101
LDL-C				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 102 96,5 (2,5)	n = 100 91,0 (2,36)	n = 102 100,0 (2,59)	n = 101 98,2 (2,54)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 99 50,1 (1,3)	n = 98 95,1 (2,46)	n = 97 66,4 (1,72)	n = 96 78,1 (2,02)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-45,58	3,03	-28,82	-17,63
Obicetrapib/Ezetimib versus Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-48,61 (-58,33; -38,89)		-	-
ApoB				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 102 88,9	n = 102 85,3	n = 102 90,6	n = 101 89,2
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 99 62,5	n = 98 87,7	n = 96 70,7	n = 96 75,5
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-26,91	2,28	-17,50	-12,71
Obicetrapib/Ezetimib versus Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-29,19 (-35,99; -22,40)		-	-
Non-HDL-C				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 102 123,0 (3,19)	n = 102 115,5 (2,99)	n = 102 127,4 (3,3)	n = 101 122,7 (3,18)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 99 68,1 (1,76)	n = 98 119,2 (3,09)	n = 97 86,2 (2,23)	n = 96 98,1 (2,54)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	-42,42	2,71	-27,19	-16,98
Obicetrapib/Ezetimib vs. Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	-45,13 (-53,43; -36,84)		-	-
HDL-C*				
Ausgangswert Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 102 48,2 (1,25)	n = 102 49,8 (1,29)	n = 102 47,4 (1,23)	n = 101 50,7 (1,31)
Tag 84 Mittelwert, mg/dl (mmol/l)	n = 99 106,9 (2,77)	n = 98 48,9 (1,27)	n = 97 109,1 (2,83)	n = 96 50,4 (1,31)
Veränderung gegenüber Ausgangswert (%) LS-Mittelwert	123,09	-0,22	131,12	1,62
Obicetrapib/Ezetimib vs. Placebo (%) LS-Mittelwert (95 %-KI)	123,30 (109,92; 136,69)		-	-

ApoB = Apolipoprotein B, HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Non-HDL-C = Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin.
Die Werte stellen Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (*Least Square Means*, LS) dar.
* Explorativ.

In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei erwachsenen Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und/oder atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (TA-8995-301 und TA-8995-302) wurde die Wirkung von Obicetrapib zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statin-Dosis, mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, untersucht. Bei 859 Patienten umfasste die Hintergrundtherapie Ezetimib (n = 580 randomisiert zu Obicetrapib, n = 279 randomisiert zu Placebo). In dieser Subpopulation senkte Obicetrapib zusätzlich zu einer Ezetimib-Hintergrundtherapie das LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 12 (-34,49 %; 95 %-KI: -42,27; -26,70) im Vergleich zu Placebo.

Wirksamkeit von Obicetrapib/Ezetimib bei Patienten mit Statinunverträglichkeit
Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit Statinunverträglichkeit stammen aus einer explorativen Analyse einer Subgruppe von Patienten aus den Studien TA-8995-301 und TA-8995-302, die Obicetrapib zusätzlich zu einer Ezetimib-Hintergrundtherapie erhielten (n = 70 randomisiert zu Obicetrapib, n = 34 randomisiert zu Placebo).

In dieser Gruppe von statinintoleranten, mit Ezetimib behandelten Patienten reduzierte Obicetrapib das LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 12 (-39,16 %; 95 %-KI: -51,81; -26,52) im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Evlarco eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von erhöhtem Cholesterin und 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
Obicetrapib/Ezetimib
In einer Studie, in der die Bioverfügbarkeit von Obicetrapib/Ezetimib mit der seiner Einzelkomponenten verglichen wurde, waren die AUC von Obicetrapib um 12 % und die C_{max} um 21 % erhöht. Die AUC und C_{max} von Gesamt-Ezetimib waren um 10 % bzw. 42 % verringert.

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib zu einer täglichen Dosis von 10 mg Obicetrapib oder umgekehrt (eine Einzeldosis von 10 mg Obicetrapib zu einer täglichen Dosis von 10 mg Ezetimib) führte zu keiner klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung. Der Anstieg von AUC und C_{max} für Obicetrapib betrug weniger als 7 % und die Abnahme von AUC und C_{max} für Ezetimib weniger als 14 %. Daher wird geschlussfolgert, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Obicetrapib keine pharmakokinetische Wechselwirkung vorliegt.

Nach Gabe einer Einzeldosis der 10 mg/10 mg Obicetrapib/Ezetimib-Tablette betrug die Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (t_{max}) 3,5 Stunden für Obicetrapib und ungefähr 2 Stunden für Ezetimib.

Auswirkung von Nahrung
In einer Studie zum Einfluss von Nahrung mit Obicetrapib/Ezetimib wurde ein Nahrungseinfluss für Obicetrapib und Gesamt-Ezetimib beobachtet. Nach Nahrungsaufnahme war die C_{max} für Obicetrapib um ca. 25 % und für Gesamt-Ezetimib um ca. 108 % erhöht. Die AUC war für Obicetrapib um ca. 21 bis 24 % und für Gesamt-Ezetimib um ca. 12 % erhöht. In den klinischen Zulassungsstudien wurde Obicetrapib/Ezetimib ohne Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme verabreicht.

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

Ezetimib
Beim Menschen war Ezetimib zu 99,7 % und Ezetimib-Glucuronid zu 88 – 92 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Obicetrapib
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.

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
Obicetrapib
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).

Ezetimib
Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C-Ezetimib (20 mg) an 8 nüchterne, gesunde männliche Probanden machte das Gesamt-Ezetimib (d. h. Ezetimib und konjugiertes Ezetimib) ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Über einen Beobach-

tungszeitraum 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.

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
Obicetrapib
Von 1919 Patienten, die in den placebokontrollierten Phase-3-Studien mit Obicetrapib behandelt wurden, waren 1050 (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.

Ezetimib
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.

Nierenfunktionsstörung
Obicetrapib
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 m^2 (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.

Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu der bei gesunden Probanden (n = 9) um das ca. 1,5-Fache vergrößert. Diesem Ergebnis wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Ein Patient in dieser Studie (nach Nierentransplantation, unter multipler Arzneimitteltherapie u. a. Ciclosporin) hatte eine 12-fach höhere Exposition mit Gesamt-Ezetimib.

Leberfunktionsstörung
Obicetrapib
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.

Ezetimib
Nach einer Einzeldosis von 10 mg Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib ca. 1,7-mal größer als jene für gesunde Probanden. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierungen (10 mg pro Tag) bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib am 1. und am 14. Tag ca. 4-mal größer als die von gesunden Probanden.

Sonstige besondere Patientengruppen
Obicetrapib
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.

Ezetimib
Die Plasmakonzentration von Gesamt-Ezetimib ist bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine toxikologischen Studien zur Kombination von Obicetrapib und Ezetimib durchgeführt.

Obicetrapib
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.

Ezetimib
In tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/Tag) die Cholesterin-Konzentration 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 Bedeutung 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 waren die beobachteten toxischen Effekte im Wesentlichen die, die typischerweise mit Statine assoziiert sind. Einige der toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei alleiniger Behandlung mit Statinen. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Myopathien traten bei Ratten nur bei Exposition mit Dosen auf, die um ein Vielfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Level für Statine und 500- bis 2 000-facher AUC-Level für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von In-vivo- und In-vitro-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Ezetimib verliefen negativ.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen nach Mehrfachgabe von 1 000 mg/kg/Tag plazentagängig. Es liegen keine Daten zur Auswirkung der Koadministration von Ezetimib und Statinen auf die Fertilität vor. Die Koadministration von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Zahl an 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
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Povidon K30 (E 1201)
Mannitol (E 421)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Glycerolmonocaprylcaprat (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

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 PA-Aluminium-PVC-Aluminium.

Evlarco 10 mg/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/1/26/2056/001-003

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

6140000197