

▼ 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

OCALIVA 5 mg Filmtabletten

OCALIVA 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

OCALIVA 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Obeticholsäure.

OCALIVA 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Obeticholsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

OCALIVA 5 mg Filmtabletten

Gelbe, 8 mm große runde Tablette mit der Prägung „INT“ auf der einen Seite und „5“ auf der anderen Seite.

OCALIVA 10 mg Filmtabletten

Gelbe, 7,6 mm × 7,4 mm große dreieckige Tablette mit der Prägung „INT“ auf der einen Seite und „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OCALIVA wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich.

Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen.

Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist bei Obeticholsäure erhaltenden Patienten nicht erforderlich.

Management und Dosisanpassung bei starkem Pruritus

Die Behandlungsstrategien umfassen den Zusatz von Gallensäure bindenden Harzen oder Antihistaminika.

Bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit aufgrund von Pruritus ist eine der folgenden Maßnahmen zu erwägen:

- Reduzierung der Obeticholsäure-Dosierung auf:

- 5 mg jeden zweiten Tag bei Patienten, die 5 mg einmal täglich nicht tolerieren können

- 5 mg einmal täglich bei Patienten, die 10 mg einmal täglich nicht tolerieren können

- Bis zu 2 Wochen langes vorübergehendes Aussetzen der Obeticholsäure-Dosierung und anschließende Wiedereinleitung mit einer reduzierten Dosierung.
- Weitere Dosiserhöhung auf 10 mg einmal täglich, je nach Verträglichkeit, zur Erzielung eines optimalen Ansprechens.
- Erwägung eines Abbruchs der Behandlung mit Obeticholsäure bei Patienten, die weiterhin unter anhaltendem, nicht tolerierbarem Pruritus leiden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit leichten und mäßig schweren Nierenfunktionsstörungen und keine Daten zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bisher liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig schweren bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Die empfohlene Anfangsdosis bei mäßig schwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) und schwerer (Child-Pugh-Klassifikation C) Leberfunktionsstörung beträgt einmal wöchentlich 5 mg. Wurde nach 3 Monaten einer OCALIVA-Dosierung von 5 mg einmal wöchentlich keine adäquate Reduzierung der alkalischen Phosphatase und/oder des Gesamtbilirubins erzielt und wird das Arzneimittel vom Patienten toleriert, ist die OCALIVA-Dosierung auf 5 mg zweimal wöchentlich (mit einem Abstand von mindestens drei Tagen zwischen den Dosen) und anschließend auf 10 mg zweimal wöchentlich zu erhöhen (mit einem Abstand von mindestens drei Tagen zwischen den Dosen), je nach Ansprechen und Verträglichkeit. Bei leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) bei Kindern und Jugendlichen mit Obeticholsäure ist nicht relevant.

Art der Anwendung

Die Tablette ist oral, zu oder unabhängig von Mahlzeiten, einzunehmen.

Bei Patienten, die Gallensäure bindende Harze einnehmen, sollte Obeticholsäure mindestens 4–6 Stunden vor oder 4–6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes gegeben werden bzw. in möglichst großem Abstand dazu (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Totaler Gallengangverschluss.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten, die Obeticholsäure einnehmen, wurden erhöhte Konzentrationen an Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) festgestellt. Außerdem wurden klinische Anzeichen und Symptome einer Leberdekompensation festgestellt. Diese Ereignisse traten teilweise bereits im ersten Behandlungsmonat auf. Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse wurden primär bei Dosen festgestellt, die über der maximalen empfohlenen Dosis von einmal täglich 10 mg lagen (siehe Abschnitt 4.9). Die Patienten sollten während der Behandlung mit OCALIVA auf erhöhte Werte bei biochemischen Lebertests sowie auf die Entwicklung von leberassoziierten Nebenwirkungen überwacht werden. Bei Patienten mit mäßig schwerer (Child-Pugh-Klassifikation B) oder schwerer (Child-Pugh-Klassifikation C) Leberfunktionsstörung sind Dosisanpassungen erforderlich (siehe die Abschnitte 4.2 und 5.2).

Starker Pruritus

Starker Pruritus wurde bei 23 % der Patienten im mit OCALIVA 10 mg behandelten Arm gemeldet, bei 19 % der Patienten im OCALIVA-Titrationsarm und bei 7 % der Patienten in den Placebo-Armen. Die mittlere Zeitdauer bis zum Einsetzen von starkem Pruritus betrug 11, 158 bzw. 75 Tage bei Patienten der Arme OCALIVA 10 mg, OCALIVA-Titrierung und Placebo. Die Behandlungsstrategien umfassen den Zusatz von Gallensäure bindenden Harzen oder Antihistaminika, Dosisreduzierung, reduzierte Dosishäufigkeit und/oder vorübergehendes Aussetzen der Dosis (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, auf die sich Obeticholsäure auswirkt

Warfarin

Die *International Normalised Ratio* (INR) ist nach der gemeinsamen Verabreichung von Warfarin und Obeticholsäure reduziert. Bei gemeinsamer Verabreichung von Obeticholsäure und Warfarin sollte der INR-Wert überwacht werden und die Warfarin-Dosis bei Bedarf so angepasst werden, dass der INR-Zielbereich gewahrt bleibt.

Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite

Obeticholsäure kann die Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln erhöhen, bei denen es sich um CYP1A2-Substrate handelt. Bei CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Theophyllin und Tizanidin) wird eine Therapieüberwachung empfohlen.

Arzneimittel, die sich auf Obeticholsäure auswirken

Gallensäure bindende Harze

Gallensäure bindende Harze, wie Cholestyramin, Colestipol oder Colesevelam adsorbieren und reduzieren die Gallensäureabsorption und können die Wirksamkeit von Obeticholsäure reduzieren. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gallensäure bindenden Harzen hat die Einnahme der Obeticholsäure mindestens 4–6 Stunden vor oder 4–6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes zu erfolgen bzw. in möglichst großem Abstand dazu.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Obeticholsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Obeticholsäure während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Obeticholsäure in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ausgehend von tierexperimentellen Studien und der beabsichtigten Pharmakologie wird nicht erwartet, dass Obeticholsäure das Stillen oder das Wachstum oder die Entwicklung eines gestillten Kindes beeinträchtigt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Obeticholsäure unterbrochen werden soll/ auf die Behandlung mit Obeticholsäure zu verzichten ist. Dabei muss sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen in Bezug auf Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Pruritus (63 %) und Müdigkeit (Fatigue) (22 %). Zu einem Abbruch führende Nebenwirkungen betragen 1 % im OCALIVA-Titrierungsarm und 11 % im OCALIVA-10-mg-Arm. Die häufigste zu einem Abbruch führende Nebenwirkung war Pruritus. Die meisten Fälle von Pruritus traten im ersten Behandlungsmonat auf und zeigten bei Fortsetzung der Dosierung im Verlauf der Zeit eine Tendenz zum Abklingen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie der Phase III für OCALIVA gemeldeten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pruritus

Bei der Aufnahme in die Phase-III-Studie wiesen circa 60 % der Patienten in der Vorgeschichte Pruritus auf. Behandlungsbezogener Pruritus begann in der Regel innerhalb des ersten Monats nach Behandlungsbeginn.

Im Vergleich zu Patienten, deren Anfangsdosis im OCALIVA-10-mg-Arm einmal täglich 10 mg betrug, zeigten Patienten im OCALIVA-Titrierungsarm eine niedrigere Pruritus-Inzidenz (70 % bzw. 56 %) sowie eine niedrigere Häufigkeit von Abbrüchen infolge von Pruritus (10 % bzw. 1 %).

Die Prozentsätze der Patienten, bei denen Interventionen erforderlich waren (d. h. Dosisanpassungen, Aussetzen der Behandlung oder Einleitung einer Behandlung mit Antihistaminika oder Gallensäure bindenden Harzen) betragen 41 % im OCALIVA-10-mg-Arm, 34 % bei der OCALIVA-Titrierungsgruppe und 19 % bei der Placebo-Gruppe.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die bisher höchste Obeticholsäure-Exposition einer Einzeldosis bei gesunden Freiwilligen betrug 500 mg. Wiederholte Dosen von 250 mg wurden an 12 aufeinander folgenden Tagen gegeben, und bei manchen Patienten kam es zu Pruritus und reversibler Erhöhung der Transaminase-Leberwerte. Bei PBC-Patienten, die einmal täglich 25 mg OCALIVA (das 2,5-Fache der höchsten empfohlenen Dosierung) oder einmal täglich 50 mg (das 5-Fache der höchsten empfohlenen Dosierung) erhielten, wurden eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz leberassoziierter Nebenwirkungen (z. B. Aszites, Aufflackern von primärer biliärer Cholangitis, neu einsetzende Gelbsucht) sowie erhöhte Transaminase- und Bilirubin-Werte (bis zum mehr als 3-Fachen der Obergrenze des Normalbereichs [*upper limit of normal*, ULN]) gemeldet. Im Falle einer Überdosierung sind die Patienten sorgsam zu überwachen und unterstützend zu versorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallensäure-haltige Zubereitungen, ATC-Code: A05AA04

Wirkmechanismus

Obeticholsäure ist ein selektiver und potenter Agonist für den Farnesoid X-Rezeptor (FXR), ein Kernrezeptor, der in hohen Konzentrationen in Leber und Darm exprimiert wird. Man nimmt an, dass FXR ein wichtiger Regulator für Gallensäure-, Entzündungs-, Fibrose- und Stoffwechsel-Wege ist. Die FXR-Aktivierung senkt die intra-

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen bei PBC-Patienten*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen		Schilddrüsenfunktionsstörung
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Herzkrankungen		Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Mund- und Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen und Beschwerden im Abdomen	Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Ekzem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Peripheres Ödem, Fieber

* Nebenwirkungen sind definiert als Ereignisse, die bei Patienten des Obeticholsäure-Behandlungsarms mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auftreten und deren Inzidenz $\geq 1\%$ höher ist, als im Placebo-Behandlungsarm.

zellulären Hepatozytenkonzentrationen der Gallensäuren durch Unterdrückung der *de-novo*-Synthese aus Cholesterin sowie durch Erhöhung des Transports von Gallensäuren aus den Hepatozyten. Diese Mechanismen begrenzen die Gesamtgröße des zirkulierenden Gallensäure-Pools und fördern gleichzeitig die Cholerese, wodurch die Leberexposition gegenüber Gallensäuren reduziert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 12-monatige Parallelgruppen-Studie der Phase III (POISE) beurteilte die Sicherheit und Wirksamkeit von OCALIVA bei 216 Patienten mit PBC, die mindestens 12 Monate lang UDCA einnahmen (stabile Dosis über ≥ 3 Monate hinweg) bzw. die UDCA nicht tolerieren konnten und UDCA über ≥ 3 Monate hinweg nicht erhielten. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn die Konzentration an alkalischer Phosphatase (ALP) $\geq 1,67 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN) betrug und/oder wenn der Gesamtbilirubin-Wert $> 1 \times$ ULN, jedoch $< 2 \times$ ULN betrug. Die Patienten erhielten nach Randomisierung (1:1:1) einmal täglich ein Placebo, 10 mg OCALIVA oder eine OCALIVA-Titrierung (5 mg, titriert auf 10 mg nach 6 Monaten, je nach dem Ansprechen/der Verträglichkeit der Behandlung). Die Mehrheit (93 %) der Patienten erhielt eine mit UDCA kombinierte Behandlung, und eine kleine Anzahl von Patienten (7 %), die UDCA nicht tolerieren konnten, erhielt ein Placebo, OCALIVA (10 mg) oder eine OCALIVA-Titrierung (5 mg bis 10 mg) als Monotherapie. Die ALP- und Gesamtbilirubin-Werte wurden als kategoriale Variablen zum primären kombinierten Endpunkt sowie als kontinuierliche Variablen im Verlauf der Zeit beurteilt. Die Studienpopulation war überwiegend weiblich (91 %) und weiß (94 %). Das mittlere Alter betrug 56 Jahre, und die Mehrheit der Patienten war weniger als 65 Jahre alt. Die mittleren Baseline-ALP-Werte reichten von 316 E/l bis 327 E/l. Die mittleren Baseline-Gesamtbilirubin-Werte reichten über die Behandlungsarme hinweg von 10 $\mu\text{mol/l}$ bis 12 $\mu\text{mol/l}$, wobei 92 % der Patienten innerhalb des Normalbereichs lagen.

Die Behandlung mit 10 mg OCALIVA oder einer OCALIVA-Titrierung (5 mg bis 10 mg) resultierte in klinisch und statistisch signifikanten Zunahmen ($p < 0,0001$) im Vergleich zum Placebo bei der Anzahl der Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt zu allen Studienzeitpunkten erreichten (siehe Tabelle 2). Das Ansprechen erfolgte teilweise bereits nach 2 Wochen und war dosisabhängig (5 mg OCALIVA im Vergleich zu 10 mg nach 6 Monaten, $p = 0,0358$).

Siehe Tabelle 2.

Mittlere Reduzierung des ALP-Werts

Mittlere Reduzierungen des ALP-Werts wurden teilweise bereits zum Woche 2-Zeitpunkt beobachtet und hielten bei Patienten, die über die gesamten 12 Monate hinweg mit derselben Dosierung behandelt wurden, bis über den Monat 12-Zeitpunkt hinaus an. Bei Patienten im OCALIVA-Titrierungsarm, deren OCALIVA-Dosierung

von einmal täglich 5 mg auf einmal täglich 10 mg erhöht wurden, zeigten sich bei der Mehrheit der Patienten zum Monat 12-Zeitpunkt weitere Reduzierungen des ALP-Werts.

Mittlere Reduzierung des Gamma-Glutamyltransferase-Werts (GGT)

Die mittlere Reduzierung (95%-KI) des GGT-Werts betrug 178 (137, 219) E/l beim 10 mg OCALIVA-Arm, 138 (102, 174) E/l beim OCALIVA-Titrierungsarm und 8 (-48, 32) E/l beim Placebo-Arm.

Monotherapie

51 PBC-Patienten mit Baseline-ALP-Werten von $\geq 1,67 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin-Werten über der ULN wurden im Hinblick auf biochemisches Ansprechen auf die OCALIVA-Monotherapie beurteilt (24 Patienten erhielten einmal täglich 10 mg OCALIVA und 27 Patienten erhielten Placebo); dies erfolgte im Rahmen einer gepoolten Analyse der Daten der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollier-

ten 12-monatigen Phase-III-Studie (POISE) und einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 3-monatigen Studie. Zum Monat 3-Zeitpunkt war bei 9 (38 %) der mit OCALIVA behandelten Patienten ein Ansprechen auf den kombinierten Endpunkt erreicht, im Vergleich zu 1 (4 %) mit Placebo behandelten Patienten. Die mittlere (95%-KI) Reduzierung des ALP-Werts bei den mit OCALIVA behandelten Patienten betrug 246 (165, 327) E/l im Vergleich zu einem Anstieg von 17 (-7, 42) E/l bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeu-

Tabelle 2. Prozentsatz der PBC-Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt^a zum 6-Monate- und zum 12-Monate-Zeitpunkt erreichten (mit oder ohne UDCA)^b

	OCALIVA 10 mg ^c (N = 73)	OCALIVA Titrierung ^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Monat 6			
Responder, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Entsprechendes 95%-KI	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p-Wert ^d	< 0,0001	< 0,0001	NZ
Monat 12			
Responder, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Entsprechendes 95%-KI	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p-Wert ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Komponenten des primären Endpunkts^e			
ALP-Wert von weniger als dem 1,67-Fachen des ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Reduzierung des ALP-Werts um mindestens 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Gesamtbilirubin von $\leq 1 \times$ ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Prozentsatz der Patienten, bei denen ein Ansprechen erfolgte, definiert als ALP-Wert von weniger als dem 1,67-Fachen des ULN, Gesamtbilirubin-Wert im Normalbereich und Reduzierung des ALP-Werts um mindestens 15 %. Fehlende Werte galten als Nichtansprechen. Die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle (KI) erfolgte anhand des exakten Tests nach Fisher.

^b Bei dieser Studie hatten 16 Patienten (7 %) eine Unverträglichkeit und erhielten kein UDCA als gleichzeitig angewendetes Arzneimittel: 6 Patienten (8 %) im OCALIVA 10-mg-Arm, 5 Patienten (7 %) im OCALIVA-Titrierungsarm und 5 Patienten (7 %) im Placebo-Arm.

^c Die Patienten erhielten nach Randomisierung (1:1:1) einmal täglich 10 mg OCALIVA über die gesamten 12 Monate der Studie hinweg oder eine OCALIVA-Titrierung (einmal täglich 5 mg während der ersten 6 Monate, mit der Möglichkeit einer Steigerung auf einmal täglich 10 mg während der letzten 6 Monate, wenn der Patient OCALIVA tolerierte, aber ALP-Werte von mindestens dem 1,67-Fachen der ULN und/oder Gesamtbilirubin-Werte über der ULN oder eine ALP-Reduzierung von weniger als 15 % hatte) oder Placebo.

^d OCALIVA-Titrierung und OCALIVA 10 mg im Vergleich zu Placebo. P-Werte werden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel General Association-Tests mit Stratifizierung nach UDCA-Intoleranz und ALP-Werten vor der Behandlung von mehr als dem 3-Fachen der ULN und/oder AST-Werten von mehr als dem 2-Fachen der ULN und/oder Gesamtbilirubin von mehr als der ULN erhalten.

^e Die Berechnung der Ansprechraten erfolgte auf der Grundlage der Fallbeobachtungsanalyse (d. h., $[n = \text{beobachteter Responder}]/[N = \text{Intention to Treat (ITT)-Kollektiv}]$); Prozentsätze der Patienten mit Monat-12-Werten betragen 86 %, 91 % bzw. 96 % für die Arme OCALIVA 10 mg, OCALIVA-Titrierung bzw. Placebo.

^f Der mittlere Gesamtbilirubin-Wert zum Baseline-Zeitpunkt betrug 0,65 mg/dl und lag bei 92 % der aufgenommenen Patienten innerhalb des Normalbereichs (d. h. \leq ULN).

tet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Obeticholsäure wird mit Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) nach einer medianen Zeitdauer (t_{max}) von circa 2 Stunden resorbiert. Die gemeinsame Verabreichung mit Mahlzeiten ändert das Ausmaß der Resorption von Obeticholsäure nicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Obeticholsäure und deren Konjugaten beim Menschen beträgt mehr als 99%. Das Verteilungsvolumen von Obeticholsäure beträgt 618 l. Das Verteilungsvolumen von Glyko- und Tauro-Obeticholsäure wurde noch nicht ermittelt.

Biotransformation

Obeticholsäure wird in der Leber mit Glycin oder Taurin konjugiert und in die Galle ausgeschieden. Diese Glycin- und Taurin-Konjugate von Obeticholsäure werden im Dünndarm resorbiert, was eine enterohepatische Rezirkulation zur Folge hat. Die Konjugate können im Ileum und im Kolon von Darmbakterien dekonjugiert werden, was zur Umwandlung in Obeticholsäure führt, die erneut resorbiert oder im Stuhl, dem Hauptausscheidungsweg, ausgeschieden werden kann.

Nach täglicher Verabreichung von Obeticholsäure kam es zu einer Akkumulation der Glycin- und Taurin-Konjugate der Obeticholsäure, die *in vitro* ähnliche pharmakologische Aktivität zeigen, wie die Muttersubstanz. Die Metabolit-Muttersubstanz-Verhältnisse der Glycin- und Taurin-Konjugate von Obeticholsäure betragen nach täglicher Verabreichung 13,8 bzw. 12,3. Es wird ein weiterer, dritter, Obeticholsäure-Metabolit, 3-Glukuronid, gebildet, dessen pharmakologische Aktivität jedoch als minimal angesehen wird.

Elimination

Nach Verabreichung von radioaktiv markierter Obeticholsäure werden mehr als 87% im Stuhl ausgeschieden. Die Harnausscheidung beträgt weniger als 3%.

Dosis/Zeit-Proportionalität

Nach Mehrfachgabe von Dosen mit einmal täglich 5, 10 und 25 mg über 14 Tage hinweg erhöht sich die systemische Obeticholsäure-Exposition proportional zur Dosis. Glyko- und Tauro-Obeticholsäure- und Gesamt-Obeticholsäure-Expositionen nehmen mehr als proportional mit der Dosis zu.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu älteren Patienten (≥ 65 Jahre) vor. Die Analyse der Populationspharmakokinetik anhand der Daten von bis zu 65 Jahre alten Patienten wies darauf hin, dass das Alter die Obeticholsäure-Clearance aus dem Kreislauf voraussichtlich nicht signifikant beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Obeticholsäure durchgeführt.

Geschlecht

Die Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte, dass das Geschlecht die Obeticholsäure-Pharmakokinetik nicht beeinflusst.

Rasse

Die Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte, dass kein Einfluss der Rasse auf die Obeticholsäure-Pharmakokinetik zu erwarten ist.

Nierenfunktionsstörung

Bei Obeticholsäure gibt es eine minimale Nierenausscheidung, bei der weniger als 3% der Dosis im Urin wiederfindbar ist. Auf der Grundlage der Analyse der Populationspharmakokinetik hatte die Nierenfunktion keine bedeutenden Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Obeticholsäure.

Leberfunktionsstörung

Obeticholsäure wird in der Leber und im Darm metabolisiert. Die systemische Exposition von Obeticholsäure, deren aktiven Konjugaten und endogenen Gallensäuren ist bei Patienten mit mäßig schweren und schweren Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Daher wird für Patienten mit mäßig schweren und schweren Leberfunktionsstörungen ein modifiziertes Dosisregime empfohlen, um Plasma-Expositionsspiegel zu erzielen, die denen von Patienten ohne Leberfunktionsstörungen gleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Auswirkungen einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A) auf die Pharmakokinetik von Obeticholsäure waren vernachlässigbar, sodass bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Patienten mit leichten, mäßig schweren und schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klassifikation A, B bzw. C) nahmen der mittlere AUC-Wert (Fläche unter der Kurve) für Gesamt-Obeticholsäure, die Summe von Obeticholsäure und deren beiden aktiven Konjugaten nach Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Obeticholsäure im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um das 1,13-Fache, 4-Fache bzw. 17-Fache zu.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Fertilitäts-, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die orale Verabreichung von Obeticholsäure über dem NOAEL (*no observed adverse effect level*) an Mäuse, Ratten und Hunde bei Pivotalstudien zur Toxizität mit wiederholter Gabe hatte primär Auswirkungen auf das hepatobiliäre System. Dazu zählten erhöhtes Lebergewicht, Veränderungen der Serumwerte (ALT, AST, LDH, ALP, GGT und/oder Bilirubin) sowie makroskopische/mi-

kroskopische Veränderungen. Alle Veränderungen waren bei Abbruch der Dosierung reversibel, zeigen Konsistenz und eine Vorhersagekraft im Hinblick auf die dosislimitierende Toxizität beim Menschen (die systemische Exposition beim NOAEL war bis zu 24-fach höher als bei der maximalen empfohlenen Humandosis). In einer Studie zur prä- und postnatalen Toxizität an Ratten wurde das Tauro-Konjugat von Obeticholsäure bei Rattenjungen festgestellt, die von Müttern gesäugt wurden, die Obeticholsäure-Dosierungen erhalten hatten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A)
Magnesiumstearat

Beschichtung

Poly(vinylalkohol), partiell hydrolysiert (E1203)
Titanioxid (E171)
Macrogol (3350) (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E172)

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

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss und einer Induktionsversiegelung aus Aluminiumfolie.

Packungsgröße: 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

OCALIVA 5 mg-Filmtabletten
EU/1/16/1139/001

OCALIVA 10 mg-Filmtabletten
EU/1/16/1139/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt