

▼ 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

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, 8 mm × 7 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 (PBC) 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

Vor dem Beginn der Behandlung mit Obeticholsäure muss der Leberstatus des Patienten bekannt sein. Vor dem Beginn der Behandlung muss abgeklärt werden, ob der Patient an einer dekompensierten Zirrhose (einschließlich Child-Pugh-Klassifikation B oder C) leidet oder ob ein früheres Dekompensationsereignis vorlag, da Obeticholsäure bei diesen Patienten kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anfangsdosis von Obeticholsäure beträgt während der ersten 6 Monate einmal täglich 5 mg.

Nach den ersten 6 Monaten kann bei Patienten, bei denen keine angemessene Verringerung der alkalischen Phosphatase (ALP) und/oder des Gesamtbilirubins erreicht werden konnte und die Obeticholsäure vertragen, auf eine maximale Dosis von einmal täglich 10 mg erhöht werden.

Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten 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 sind eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen zu erwägen:

- Die Obeticholsäure-Dosis darf reduziert werden 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
- Die Obeticholsäure-Dosierung darf für bis zu 2 Wochen lang vorübergehend ausgesetzt und anschließend mit einer reduzierten Dosierung wieder eingeleitet werden.
- Die Dosis darf um ein optimales Ansprechen zu erzielen, je nach Verträglichkeit, auf 10 mg einmal täglich erhöht werden.

Ein Abbruch der Behandlung mit Obeticholsäure darf bei Patienten, die weiterhin unter anhaltendem, nicht tolerierbarem Pruritus leiden, erwogen werden.

Gallensäure bindende Harze

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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die versäumte Dosis übersprungen und der normale Zeitplan für die folgende Dosis fortgesetzt werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Obeticholsäure ist bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (z. B. Child-Pugh-Klassifikation B oder C) oder einem früheren Dekompensationsereignis kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung der PBC bei Kindern und Jugendlichen mit Obeticholsäure ist nicht relevant.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile.
- Patienten mit dekompensierter Zirrhose (z. B. Child-Pugh-Klassifikation B oder C) oder einem früheren Dekompensationsereignis (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit vollständigem Gallengangsverschluss.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatische unerwünschte Ereignisse

Bei PBC-Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Zirrhose wurde unter Obeticholsäure-Behandlung über Leberversagen berichtet, dass manchmal tödlich verlief oder zu einer Lebertransplantation führte.

Einige dieser Fälle traten bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose auf, wenn sie mit einer höheren als der für diese Patientengruppe empfohlenen Dosis behandelt wurden; es wurden jedoch weiterhin Fälle von hepatischer Dekompensation und Leberversagen bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose gemeldet, selbst wenn diese die empfohlene Dosis erhielten.

Bei Patienten, die Obeticholsäure einnehmen, wurden erhöhte Konzentrationen an Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) festgestellt. Außerdem wurden klinische Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation festgestellt. Diese Ereignisse traten teilweise bereits im ersten Behandlungsmonat auf. Hepatische unerwünschte Ereignisse wurden primär bei Dosen festgestellt, die über der maximalen empfohlenen Dosis von einmal täglich 10 mg lagen (siehe Abschnitt 4.9).

Alle Patienten müssen routinemäßig mit Hilfe von Labortests und klinischen Bewertungen hinsichtlich eines Fortschreitens der PBC, einschließlich hepatischer Nebenwirkungen überwacht werden, um zu bestimmen, ob ein Abbruch der Behandlung mit Obeticholsäure notwendig ist. Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine hepatische Dekompensation, einschließlich derjenigen mit erhöhten Bilirubinwerten, Anzeichen einer portalen Hypertonie (z. B. Aszites, gastroösophageale Varizen, persistierende Thrombozytopenie), gleichzeitiger Lebererkrankung (z. B. Autoimmunhepatitis, alkoholbedingte Lebererkrankung) und/oder mit schweren Begleiterkrankungen müssen engmaschiger überwacht werden, um zu bestimmen, ob ein Abbruch der Behandlung mit Obeticholsäure notwendig ist.

Die Behandlung mit Obeticholsäure muss bei Patienten mit labortechnischen oder klinischen Anzeichen einer hepatischen Dekompensation (z. B. Aszites, Ikterus, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie), einschließlich einer Progression in die Child-Pugh-Klassifikation B oder C, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Obeticholsäure muss bei schweren Begleiterkrankungen oder bei Patienten, bei denen klinisch signifikante

hepatische Nebenwirkungen auftreten, unterbrochen werden und die Leberfunktion des Patienten muss überwacht werden. Nach deren Abklingen und wenn es keine labortechnischen oder klinischen Anzeichen für eine hepatische Dekompensation gibt, müssen die potenziellen Risiken und der potenzielle Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Obeticholsäure abgewogen werden.

Starker Pruritus

Starker Pruritus wurde bei 23 % der Patienten im mit Obeticholsäure 10 mg behandelten Arm gemeldet, bei 19 % der Patienten im Obeticholsäure-Titrierungsarm 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 Obeticholsäure 10 mg, Obeticholsäure-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).

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Obeticholsäure

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 bis 6 Stunden vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes zu erfolgen bzw. in möglichst großem Abstand dazu.

Wirkung von Obeticholsäure auf andere Arzneimittel

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.

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 Ocaliva 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 (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Ocaliva unterbrochen werden soll/auf die Behandlung mit Ocaliva zu verzichten ist. Dabei muss sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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

Ocaliva 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 %). 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 für Obeticholsäure gemeldeten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: 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).

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Absetzen der Behandlung

Zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkungen betragen 1 % (Pruritus) im Obeticholsäure-Titrierungsarm und 11 % (Pruritus und Müdigkeit) im Obeticholsäure-10-mg-Arm.

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.

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen bei PBC-Patienten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
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	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberversagen, Bilirubin im Blut erhöht, Ikterus, Leberzirrhose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Ekzem, Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschmerz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Peripheres Ödem, Fieber	

Im Vergleich zu Patienten, deren Anfangsdosis im Obeticholsäure-10-mg-Arm einmal täglich 10 mg betrug, zeigten Patienten im Obeticholsäure-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 Obeticholsäure-10-mg-Arm, 34 % bei der Obeticholsäure-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. In klinischen Studien zeigten PBC-Patienten, die einmal täglich 25 mg Obeticholsäure (das 2,5-Fache der höchsten empfohlenen Dosis) oder einmal täglich 50 mg (das 5-Fache der höchsten empfohlenen Dosis) erhielten, eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz hepatischer 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: Gallen- und Lebertherapie, Gallensäuren und Derivate, 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 intrazellulären 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 Obeticholsäure 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 Obeticholsäure oder eine Obeticholsäure-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, Obeticholsäure (10 mg) oder eine Obeticholsäure-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 Behandlungssarme 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 Obeticholsäure oder einer Obeticholsäure-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 Obeticholsäure im Vergleich zu 10 mg nach 6 Monaten, $p = 0,0358$).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4.

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 Dosis behandelt wur-

den, bis über den Monat 12-Zeitpunkt hinaus an. Bei Patienten im Obeticholsäure-Titrierungsarm, deren Obeticholsäure-Dosis von einmal täglich 5 mg auf einmal täglich 10 mg erhöht wurde, 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 Obeticholsäure-Arm, 138 (102, 174) E/l beim Obeticholsäure-Titrierungsarm und 8 (-32, 48) 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 Obeticholsäure-Monotherapie beurteilt (24 Patienten erhielten einmal täglich 10 mg Obeticholsäure und 27 Patienten erhielten Placebo); dies erfolgte im Rahmen einer gepoolten Analyse der Daten der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten 12-monatigen Phase-III-Studie (POISE) und einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 3-monatigen Studie. Zum Monat 3-Zeitpunkt war bei 9 (38 %) der mit Obeticholsäure 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 Obeticholsäure 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 Ocaliva 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 bedeutet, 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.

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

	Obeticholsäure 10 mg ^c (N = 73)	Obeticholsäure- 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 Obeticholsäure-10-mg-Arm, 5 Patienten (7 %) im Obeticholsäure-Titrierungsarm und 5 Patienten (7 %) im Placebo-Arm.
- ^c Die Patienten erhielten nach Randomisierung (1:1:1) einmal täglich 10 mg Obeticholsäure über die gesamten 12 Monate der Studie hinweg oder eine Obeticholsäure-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 Obeticholsäure 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 Obeticholsäure-Titrierung und Obeticholsäure 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 Obeticholsäure 10 mg, Obeticholsäure-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).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Obeticholsäure und deren Konjugaten beim Menschen beträgt mehr als 99 %. Das Verteilungsvolumen von Obeticholsäure beträgt 618 l. Die Verteilungsvolumen von Glyko- und Tauro-Obeticholsäure wurden 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 hin-

weg erhöhte 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.

Ethnische Unterschiede

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

Nierenfunktionsstörung

In einer speziellen pharmakokinetischen Einzeldosis-Studie mit 25 mg Obeticholsäure war die Plasmaexposition gegenüber Obeticholsäure und dessen Konjugaten bei Probanden mit leichter (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] eGFR ≥ 60 und < 90 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (MDRD eGFR ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73 m²) und schwerer (MDRD eGFR ≥ 15 und < 30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa das 1,4- bis 1,6-fache erhöht. Dieser geringfügige Anstieg wird nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

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 (entsprechend Child-Pugh-Klassifikation B und C) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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 Potenzial 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/mikroskopische 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 Muttertieren gesäugt wurden, die Obeticholsäure-Dosierungen erhalten hatten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A)
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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.

Packungsgrößen: 30 oder 100 Filmtabletten.

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

ADVANZ PHARMA Limited
Suite 17, Northwood House,
Northwood Avenue, Santry,
Dublin 9
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1139/001
EU/1/16/1139/002
EU/1/16/1139/003
EU/1/16/1139/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Dezember 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

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