

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 sonstigen 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 Lebersversagen 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 Lebersversagen 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 ($\geq 1/10$), 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).

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen bei PBC-Patienten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen		Schilddrüsenfunktionsstörung	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel	
Herzerkrankungen		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

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Ekzem, Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Peripheres Ödem, Fieber	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Absetzen der Behandlung

Zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkungen betrug 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 erstens Monats nach Behandlungsbeginn.

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) betrug 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 Choleresese, wodurch die Leberexposition gegenüber Gallensäuren reduziert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 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 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 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, $p = 0,0358$).

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 (%) Entsprechendes 95 %-KI	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %

	Obeticholsäure 10 mg^c (N = 73)	Obeticholsäure- Titrierung^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
p-Wert ^d	< 0,0001	< 0,0001	NZ
Monat 12			
Responder, n (%) Entsprechendes 95 %-KI	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 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).

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 wurden, 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 $\geq 1,67 \times \text{ULN}$ 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, placebokontrollierten 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.

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 hinweg 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] $eGFR \geq 60$ und < 90 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (MDRD $eGFR \geq 30$ und < 60 ml/min/1,73 m²) und schwerer (MDRD $eGFR \geq 15$ 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: 9. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [*Periodic Safety Update Reports* (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Interventionsstudie 747-302:</p> <p>Beschreibung: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocaliva zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber die Resultate der Studie 747-302 durchführen und einreichen; dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Bestätigungsstudie zur Untersuchung des klinischen Nutzens, der mit der Ocaliva-Behandlung bei Patienten mit PBC assoziiert ist, die auf die UDCA-Behandlung entweder nicht ansprechen oder sie nicht tolerieren können (auf der Basis klinischer Endpunkte).</p> <p>Rationale: Untersuchung des Einflusses von Obeticholsäure auf klinische Resultate bei Patienten mit PBC</p>	<p>Abschlussbericht: 2023</p>
<p>Interventionsstudie 747-401:</p> <p>Beschreibung: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocaliva zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber die Studie 747-401 durchführen und die Resultate einreichen; dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Ocaliva bei Patienten mit PBC und mäßig schwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung.</p> <p>Rationale: Untersuchung der von mangels Daten ungeklärter Fragestellungen bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Lebererkrankung</p>	<p>Abschlussbericht: 2023</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocaliva 5 mg Filmtabletten
Obeticholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Obeticholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1139/001 30 Filmtabletten
EU/1/16/1139/003 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ocaliva 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FLASCHE 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocaliva 5 mg Filmtabletten
Obeticholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Obeticholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1139/001 30 Filmtabletten
EU/1/16/1139/003 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocaliva 10 mg Filmtabletten
Obeticholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Obeticholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1139/002 30 Filmtabletten
EU/1/16/1139/004 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ocaliva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FLASCHE 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ocaliva 10 mg Filmtabletten
Obeticholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Obeticholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1139/002 30 Filmtabletten
EU/1/16/1139/004 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ocaliva 5 mg Filmtabletten Ocaliva 10 mg Filmtabletten Obeticholsäure

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ocaliva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ocaliva beachten?
3. Wie ist Ocaliva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ocaliva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ocaliva und wofür wird es angewendet?

Ocaliva enthält den Wirkstoff Obeticholsäure (Agonist für den Farnesoid X-Rezeptor), der dazu beiträgt, Ihre Leberfunktion zu verbessern, indem er die Produktion und Ansammlung von Galle in der Leber und auch Entzündungen reduziert.

Dieses Arzneimittel dient zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Art von Lebererkrankung, die als primäre biliäre Cholangitis bekannt ist; es wird dazu entweder einzeln oder gemeinsam mit einem anderen Arzneimittel, Ursodesoxycholsäure, verwendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ocaliva beachten?

Ocaliva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Obeticholsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine primär biliäre Cholangitis mit Leberzirrhose haben, bei der Symptomen wie Flüssigkeit im Bauch oder Verwirrtheit auftreten (dekompensierte Leberzirrhose).
- wenn bei Ihnen eine vollständige Blockierung des Gallentrakts (Leber, Gallenblase und Gallengänge) vorliegt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ocaliva einnehmen.

Möglicherweise muss Ihr Arzt bei einer Verschlechterung Ihrer Leberfunktion Ihre Behandlung mit Ocaliva unterbrechen oder beenden. Ihr Arzt wird zu Beginn Ihrer Behandlung sowie anschließend regelmäßig Bluttests zur Überwachung der Gesundheit Ihrer Leber durchführen.

Wenn Sie Ocaliva einnehmen, könnte Juckreiz auftreten, der manchmal schwerwiegend werden könnte (starker Juckreiz oder Juckreiz über weite Teile Ihres Körpers). Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel zur Behandlung des Juckreizes verschreiben oder Ihre Dosis von Ocaliva anpassen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie schwer erträglichen Juckreiz verspüren.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

Einnahme von Ocaliva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn Sie sogenannte Gallensäure bindende Harze (Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam) einnehmen, die zur Senkung des Cholesterinspiegels angewandt werden, da diese die Wirkung von Ocaliva verringern können. Wenn Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, müssen Sie Ocaliva mindestens 4 bis 6 Stunden vor oder frühestens 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure bindenden Harzes einnehmen (dabei einen möglichst großen zeitlichen Abstand belassen).

Die Konzentrationen mancher Arzneimittel, wie z. B. Theophyllin (ein Arzneimittel zur Unterstützung der Atmung) oder Tizanidin (ein Arzneimittel, um Muskelverspannungen und Muskelkrämpfe zu lindern) können erhöht sein und müssen während der Ocaliva-Einnahme von Ihrem Arzt überwacht werden. Es kann sein, dass Ihr Arzt die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes überwachen muss, wenn Sie Arzneimittel wie Warfarin (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung) gemeinsam mit Ocaliva einnehmen.

Schwangerschaft

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Ocaliva während der Schwangerschaft. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Sie Ocaliva während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird ermitteln, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Ocaliva unterbrochen werden soll / auf die Behandlung mit Ocaliva zu verzichten ist. Dabei wird sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Ocaliva enthält Natrium

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

3. Wie ist Ocaliva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vor dem Beginn der Behandlung mit Ocaliva muss der Zustand Ihrer Leber bekannt sein. Wenn Sie eine primär biliäre Cholangitis mit Leberzirrhose haben, bei der Symptome wie Flüssigkeit im Bauch oder Verwirrtheit auftreten (dekompensierte Leberzirrhose), oder wenn bei Ihnen eine vollständige Blockierung des Gallentrakts (Leber, Gallenblase und Gallengänge) vorliegt, muss dies abgeklärt

werden (siehe Abschnitt 2, Ocaliva darf nicht eingenommen werden, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine 5-mg-Filtablette einmal täglich.

Ihr Arzt passt möglicherweise Ihre Dosis aufgrund Ihrer Leberwerte oder, wenn Sie ein unerträgliches Jucken verspüren, an.

Je nachdem, wie Ihr Körper nach 6 Monaten reagiert, kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf 10 mg einmal täglich erhöhen. Ihr Arzt wird alle Dosisänderungen mit Ihnen besprechen.

Sie können Ocaliva zu oder unabhängig von Mahlzeiten einnehmen. Wenn Sie Gallensäure bindende Harze einnehmen, müssen Sie dieses Arzneimittel mindestens 4 bis 6 Stunden vor oder frühestens 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme des Gallensäure bindenden Harzes einnehmen (siehe den Abschnitt „Einnahme von Ocaliva zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn Sie eine größere Menge von Ocaliva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, können Juckreiz oder mit der Leber verbundene Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. eine Gelbfärbung der Haut. Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf.

Wenn Sie die Einnahme von Ocaliva vergessen haben

Lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Ocaliva abbrechen

Sie sollten Ocaliva so lange einnehmen, wie von Ihrem Arzt angeordnet. Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Hautjucken (Pruritus) verspüren oder sich der Juckreiz verstärkt, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Im Allgemeinen ist Hautjucken eine sehr häufige (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) Nebenwirkung, die im ersten Monat nach Beginn der Ocaliva-Behandlung beginnt und üblicherweise mit der Zeit abnimmt.

Andere möglicherweise auftretende Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Bauchschmerzen
- Müdigkeit

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßigkeiten der Schilddrüsenhormone
- Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Herzklopfen)
- Schmerzen im Mund und Rachen
- Verstopfung
- juckende, trockene und/oder gerötete Haut (Ekzem)

- Hautausschlag
- Gelenkschmerzen
- Anschwellen von Händen und Füßen
- Fieber

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Ocaliva berichtet, aber es ist nicht bekannt, wie häufig sie auftreten:

- Lebersversagen
- Anstieg des Bilirubins (Blutuntersuchung der Leber)
- Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht)
- Vernarbung der Leber (Zirrhose)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ocaliva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ocaliva enthält

- Der Wirkstoff ist Obeticholsäure.
 - Ocaliva 5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Obeticholsäure.
 - Ocaliva 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Obeticholsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460); Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A) (siehe Abschnitt 2 „Ocaliva enthält Natrium“); Magnesiumstearat.
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203); Titandioxid (E 171); Macrogol (3350) (E 1521); Talkum (E 553b); Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172).

Wie Ocaliva aussieht und Inhalt der Packung

- Ocaliva 5 mg ist eine gelbe, 8 mm, runde Filmtablette mit der Prägung „INT“ auf der einen Seite und „5“ auf der anderen Seite der Filmtablette.
- Ocaliva 10 mg ist eine gelbe, 8 mm × 7 mm, dreieckige Filmtablette mit der Prägung „INT“ auf der einen Seite und „10“ auf der anderen Seite der Filmtablette.

Packungsgrößen

1 Flasche mit 30 oder 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co.Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Østrig
Tlf: +46 70578 61 00

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd.
Cyprus
Tel: 357 22 765715

Deutschland

Advanz Pharma Specialty Medicine
Deutschland GmbH
Tel: +49 800 1802 091

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 87 71 500

España

Advanz Pharma Specialty
Medicine Spain, S.L.U
Tel: +34 900 834 889

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austurríki
Tlf: +46 70578 61 00

Italia

Advanz Pharma
Specialty Medicine
Italia S.r.l
Italia
Tel: +39 800 909 792

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Κύπρος
Τηλ: +357 22 765715

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Østerrike
Tlf: +46 70578 61 00

Österreich

Advanz Pharma Österreich GmbH
Tel: +43 800 298 022

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +48 22 542 81 80

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 800 819 926

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Avstrija
Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Itävalta
Tlf: +46 70578 61 00

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Østerrike
Tlf: +46 70578 61 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.