

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, 8,0 mm:n kokoinen pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”INT” ja vastakkaisella puolella ”5”.

OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, 7,6 mm x 7,4 mm:n kokoinen kolmikulmainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”INT” ja vastakkaisella puolella ”10”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OCALIVA on tarkoitettu primaarisen biliaarisen kolangiitin (tunnetaan myös nimellä primaarinen biliaarinen kirroosi, PBC) hoitoon yhdessä ursodeoksikoolihapon (UDCA) kanssa aikuisille, joiden vaste UDCA:lle ei ole riittävä, tai yksilääkehoitona aikuisille, jotka eivät siedä UDCA:ta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaan maksan toiminnan tila on selvitettävä ennen obetikoolihappohoidon aloittamista. Aloitusannos ja annoksen titraus PBC-potilasryhmän mukaan on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annostus PBC-potilasryhmän mukaan

Vaihe/luokka	Ei-kirroottinen tai Child-Pugh-luokka A	Child-Pugh-luokka B tai C tai dekompensoitunut kirroosi
Aloituseros	5 mg kerran vuorokaudessa	5 mg kerran viikossa
Annoksen titraus	Jos alkalinen fosfataasi (AFOS) ja/tai kokonaisbilirubiini ei ole pienentynyt riittävästi 6 kuukauden hoidon jälkeen ja potilas sietää obetikoalihappoa, suurena annos enintään 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.	Jos AFOS ja/tai kokonaisbilirubiini ei ole pienentynyt riittävästi 3 kuukauden hoidon jälkeen ja potilas sietää obetikoalihappoa, suurena annos enintään 5 mg:aan kaksi kertaa viikossa (annosväli vähintään 3 päivää) ja sen jälkeen enintään 10 mg:aan kaksi kertaa viikossa (annosväli vähintään 3 päivää) vasteen ja siedettävyyden mukaan.
Enimmäisannos	10 mg kerran vuorokaudessa	10 mg kaksi kertaa viikossa (annosväli vähintään 3 päivää)

Obetikoalihappoa saavien potilaiden samanaikaista UDCA-annosta ei tarvitse muuttaa.

Voimakkaan kutinan hoito ja annosmuutokset

Hoitostrategioita ovat sappihappoja sitovien resiniinien tai antihistamiinien lisääminen hoitoon.

Jos potilaalla esiintyy kutinasta johtuvaa voimakasta intoleranssia, yhtä tai useampaa seuraavista keinoista on harkittava:

Ei-kirroottiset tai Child-Pugh-luokan A potilaat:

- obetikoalihapon annoksen pienentäminen:
 - 5 mg:aan joka toinen vuorokausi, jos potilas ei siedä 5 mg:n annosta kerran vuorokaudessa
 - 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilas ei siedä 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa
- obetikoalihapon käytön väliaikainen keskeyttäminen enintään 2 viikon ajaksi, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienempää annosta käyttäen.
- annoksen suurentamista 10 mg:aan kerran vuorokaudessa jatketaan siedettävyyden mukaan optimaalisen vasteen saavuttamiseksi.

Child-Pugh-luokan B tai C potilaat ja potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi:

- obetikoalihapon annoksen pienentäminen:
 - 5 mg:aan kerran viikossa, jos potilas ei siedä 5 mg:n annosta kaksi kertaa viikossa
 - 10 mg:aan kerran viikossa, jos potilas ei siedä 10 mg:n annosta kaksi kertaa viikossa
- obetikoalihapon käytön väliaikainen keskeyttäminen enintään 2 viikon ajaksi, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen tarvittaessa pienempää annosta käyttäen.
- annoksen suurentamista 10 mg:aan kaksi kertaa viikossa jatketaan siedettävyyden mukaan optimaalisen vasteen saavuttamiseksi.

Obetikoalihappohoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalla on jatkuvaa sietämätöntä kutinaa.

Eriyiset potilasryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ks. annossuosituksen taulukosta 1. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäitä potilaita koskevia tietoja on vähän. Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta tietoja on rajoitetusti, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ole lainkaan. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Obetikoolihappoa ei ole asianmukaista käyttää pediatristen potilaiden PBC:n hoitoon.

Antotapa

Tabletti otetaan suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Potilaille, jotka ottavat sappihappoja sitovia resiinejä, tulee antaa obetikoolihappo vähintään 4–6 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiniin ottamista tai 4–6 tuntia sen jälkeen (tai niin suurella aikavälillä kuin mahdollista) (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Täydellinen sappitietukos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksaan liittyvät haittatapahtumat

Obetikoolihappoa käyttävillä potilailla on todettu alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen suurentumista. Lisäksi on havaittu maksan dekompensointin kliinisiä löydöksiä ja oireita. Nämä tapahtumat ovat ilmaantuneet jo ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksaan liittyviä haittatapahtumia on todettu ensisijaisesti suositeltua maksimiannosta (10 mg kerran vuorokaudessa) suuremmilla annoksilla (ks. kohta 4.9). Vakavia maksavaurioita ja kuolemantapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joille on annettu obetikoolihappoa suositeltua useammin.

Hoidon aloittamisen jälkeen kaikkia potilaita tulee seurata PBC-sairauden etenemisen varalta laboratoriokokeiden ja kliinisen arvioinnin avulla, jotta annoksen säätämisen tarve voidaan määrittää. Potilaita, joilla on lisääntynyt maksan dekompensointin riski, mukaan lukien potilaat, joiden maksan toiminta on todettu laboratoriokokein heikentyneeksi ja/tai joiden maksavaurio on edennyt kirroosiksi, tulee seurata erityisen huolellisesti. Annosteluväliä tulee harventaa potilaille, joiden sairaus etenee pitkälle (Child-Pugh-luokasta A Child-Pugh-luokkaan B tai C) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Voimakas kutina

Voimakasta kutinaa raportoitiin 23 %:lla potilaista, joiden OCALIVA-annos oli 10 mg vuorokaudessa, 19 %:lla OCALIVA-annostitration potilaista ja 7 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Mediaaniaika voimakkaan kutinan alkuun oli 11 vrk (OCALIVA 10 mg), 158 vrk (OCALIVA-annostitration) ja 75 vrk (lumelääkeryhmä). Hoitostrategioita ovat mm. sappihappoja sitovien resiniin tai antihistamiinien lisääminen, annoksen pienentäminen, annoksen harventaminen ja annoksen väliaikainen keskeyttäminen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joihin obetikoolihappo vaikuttaa

Varfariini

INR-arvo (International normalised ratio) pienenee, kun varfariinia ja obetikoolihappoa annetaan samanaikaisesti. INR-arvoa on seurattava ja varfariinin annosta on tarvittaessa säädettävä, jotta INR-arvo pysyy tavoitealueella, kun obetikoolihappoa ja varfariinia annetaan samanaikaisesti.

Yhteisvaikutukset kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP1A2:n substraatteja

Obetikoolihappo voi suurentaa altistusta samanaikaisesti käytettäville lääkeaineille, jotka ovat CYP1A2:n substraatteja. Kapean terapeuttisen indeksin omaavien CYP1A2:n substraattien (kuten teofylliinin ja titaanidiinin) terapeuttinen seuranta on suositeltavaa.

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat obetikoolihappoon

Sappihappoja sitovat resiinit

Sappihappoja sitovat resiinit, kuten kolestyramiini, kolestipoli ja kolesevelaami, adsorboivat sappihappoa ja estävät sen imeytymistä ja saattavat heikentää obetikoolihapon tehoa. Kun potilaalle annetaan samanaikaisesti sappihappoja sitovia resiinejä, obetikoolihappo tulee ottaa vähintään 4–6 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiinin ottamista tai 4–6 tuntia sen jälkeen (tai niin suurella aikavälillä kuin mahdollista).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Obetikoolihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole viitteitä lisääntymistoksisuuteen liittyvistä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää obetikoolihapon käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö obetikoolihappo ihmisen rintamaitoon. Obetikoolihapon taurokonjugaattia on havaittu obetikoolihappoa saaneiden rottien imettämistä poikasista. Eläinkokeiden tulosten ja farmakologisen vaikutuksen perusteella obetikoolihapon ei odoteta vaikuttavan imetykseen tai imeväisen kasvuun tai kehitykseen. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko obetikoolihappohoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole viitteitä hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyvistä suorista tai epäsuorista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Obetikoolihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kutina (63 %) ja väsymys (22 %). Haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen 1 %:lla OCALIVA-annostitraation ryhmässä ja 11 %:lla OCALIVA 10 mg -ryhmässä. Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli kutina. Kutinaa esiintyi pääosin hoidon ensimmäisen kuukauden aikana, ja se parani yleensä ajan myötä annostelun jatkuessa.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

OCALIVA käyttöön liittyvät kliinisen tutkimuksen vaiheen III aikana ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan (ks. taulukko 2). Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2. Haittavaikutusten yleisyys potilailla, joilla on PBC*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
Umpieritys		Kilpirauhasen toiminta poikkeava
Hermosto		Huimaus
Sydän		Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Suunielun kipu
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu ja -vaivat	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Ekseema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Perifeerinen turvotus, kuume

* Haittavaikutukset on määritelty tapahtumina, joita esiintyy vähintään 5 %:lla obetikoalihappohoitoryhmän potilaista ja joiden esiintyvyys on vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kutina

Noin 60 %:lla potilaista oli ollut aiempaa kutinaa, kun heidät otettiin mukaan vaiheen III tutkimukseen. Hoidosta johtuva kutina alkoi yleensä yhden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Verrattuna potilaisiin, joiden aloitusannoksena oli 10 mg kerran vuorokaudessa OCALIVA 10 mg -ryhmässä, OCALIVA-annostitraation ryhmän potilailla esiintyi vähemmän kutinaa (70 % vrt. 56 %) ja heidän kutinasta johtuvien keskeytystensä määrä oli pienempi (10 % vrt. 1 %).

Interventioita (annoksen säätäminen, hoidon keskeyttäminen tai antihistamiinien tai sappihappoja sitovien resiniinien käytön aloittaminen) tarvitsevia potilaita oli OCALIVA 10 mg -ryhmässä 41 %, OCALIVA-annostitraation ryhmässä 34 % ja lumelääkeryhmässä 19 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin yksittäinen obetikoalihappoannos terveillä vapaaehtoisilla on ollut 500 mg. Toistuvia 250 mg:n annoksia on annettu 12 peräkkäisen päivän ajan, jolloin joillakin tutkittavilla on todettu kutinaa ja maksan transaminaasiarvojen ohimenevää kohoamista. Primaarista biliaarista kirroosia sairastavilla potilailla, jotka saivat OCALIVAA 25 mg kerran vuorokaudessa (suositeltua annosta 2,5 kertaa suurempi annos) tai 50 mg kerran vuorokaudessa (suositeltua annosta 5 kertaa suurempi annos), todettiin annosriippuvaista maksaan liittyvien haittavaikutusten (esim. askites, primaarisen biliaarisen kirroosin lehdähdys, keltataudin puhkeaminen) lisääntymistä ja transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoamista (jopa yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajaa [ULN] suuremmaksi). Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin ja tukihoidoa tulee antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet, Sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA04

Vaikutusmekanismi

Obetikoolihappo on selektiivinen ja potentti farnesoidi-X-reseptorin (FXR) agonisti. FXR on tumareseptori, jota esiintyy runsaasti maksassa ja suolistossa. FXR:n uskotaan olevan tärkeä sappihapon sekä fibroottisten, metabolisten ja tulehdusreittien säätelijä. FXR:n aktivoituminen pienentää maksasolujen solunsisäisiä sappihappopitoisuuksia estämällä de novo -synteesiä kolesterolista sekä lisäämällä sappihappojen kuljetusta ulos maksasoluista. Nämä mekanismit rajoittavat kiertävän sappihapon kokonaismäärää ja samalla edistävät kolereesiä, mikä vähentää maksan altistumista sappihapoille.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 kuukauden rinnakkaisryhmätutkimuksessa (POISE) arvioitiin OCALIVAn tehoa ja turvallisuutta 216 potilaalla, joilla oli primaarinen biliaarinen kirroosi ja jotka olivat käyttäneet ursodeoksikoolihappoa (UDCA) vähintään 12 kuukautta (vakaa annos \geq 3 kuukauden ajan) tai jotka eivät sietäneet UDCA:ta eivätkä olleet saaneet UDCA:ta \geq 3 kuukauden aikana. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos alkalinen fosfataasi (AFOS) oli vähintään 1,67 kertaa normaaliarvojen yläraja (ULN) tai jos kokonaisbilirubiini oli suurempi kuin 1 x ULN mutta pienempi kuin 2 x ULN. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan kerran vuorokaudessa lumelääkettä tai OCALIVA 10 mg -annoksen tai osallistumaan OCALIVA-annostitraatioon (5 mg titrattuna 10 mg:aan 6 kuukauden kohdalla hoitovasteen ja siedettävyyden mukaan). Suurin osa (93 %) potilaista sai hoidon yhdessä UDCA:n kanssa. Pieni osa (7 %) potilaista ei sietänyt UDCA:ta, ja he saivat lumelääkettä tai OCALIVAA (10 mg) tai osallistuivat OCALIVA-annostitraatioon (5 mg titrattuna 10 mg:aan) monoterapiana. AFOS ja kokonaisbilirubiini arvioitiin ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman luokkamuuttujina sekä jatkuvina muuttujina ajan suhteen.

Tutkimuspopulaatio muodostui pääasiallisesti naisista (91 %) ja valkoihoisista (94 %). Ikä oli keskimäärin 56 vuotta, ja suurin osa potilaista oli alle 65-vuotiaita. Lähtötilanteessakeskimääräiset AFOS-arvot olivat 316–327 U/l. Lähtötilanteessakeskimääräiset kokonaisbilirubiiniarvot olivat 10–12 $\mu\text{mol/l}$, ja 92 % potilaista oli normaalirajojen sisällä.

OCALIVA 10 mg- ja OCALIVA-annostitus (5 mg:sta 10 mg:aan) -hoitoryhmissä kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) suurempi määrä potilaita saavutti ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman tutkimuksen kaikissa aikapisteissä lumelääkeryhmään verrattuna (ks. taulukko 3). Vasteita todettiin jo 2 viikon kuluessa, ja ne olivat annoksesta riippuvaisia (OCALIVA 5 mg verrattuna 10 mg:aan 6 kuukauden kohdalla, $p = 0,0358$).

Taulukko 3. Niiden PBC sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman^a kuukauteen 6 ja 12 mennessä (UDCA:n kanssa tai ilman sitä)^b

	OCALIVA 10 mg^c (N = 73)	OCALIVA Titraatio^c (N = 70)	Lumelääke (N = 73)
Kuukausi 6			
Vasteen saaneet, n (%) Vastaava 95 %:n luottamusväli	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
p-arvo ^d	<0,0001	<0,0001	–
Kuukausi 12			
Vasteen saaneet, n (%) Vastaava 95 %:n luottamusväli	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
p-arvo ^d	<0,0001	<0,0001	–
Ensisijaisen päätetapahtuman osat^e			
AFOS pienempi kuin 1,67 kertaa ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
AFOS:n pienentyminen vähintään 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Kokonaisbilirubiini pienempi tai yhtä suuri kuin 1 kertaa ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Vasteen saaneiden tutkittavien osuus, kun vasteen määritelmänä on AFOS, joka on pienempi kuin 1,67 kertaa ULN, normaalialueella oleva kokonaisbilirubiini ja AFOS:n pienentyminen vähintään 15 %. Puuttuvat arvot luokiteltiin vastetta saamattomien joukkoon. 95 %:n luottamusvälien laskemiseen käytettiin Fisherin eksaktia testiä.

^b Tutkimuksessa oli 16 potilasta (7 %), jotka eivät sietäneet UDCA:ta ja joille sitä ei annettu samanaikaisesti: 6 potilasta (8 %) OCALIVA 10 mg -ryhmässä, 5 potilasta (7 %) OCALIVAn annostitraation ryhmässä ja 5 potilasta (7 %) lumelääkeryhmässä.

^c Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan OCALIVAA 10 mg kerran vuorokaudessa koko tutkimuksen 12 kuukauden ajan tai OCALIVA-annostitraatioon (5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 6 kuukauden ajan, minkä jälkeen annos voitiin nostaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa viimeisten 6 kuukauden ajaksi, jos potilas sietäi OCALIVAA mutta hänen AFOS-arvonsa oli vähintään 1,67 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini oli suurempi kuin ULN tai AFOS:n pienentyminen oli alle 15 %) tai saamaan lumelääkettä.

^d OCALIVA-annostitraatio ja OCALIVA 10 mg verrattuna lumelääkkeeseen. P-arvot saatiin käyttämällä Cochran–Mantel–Haenszel General Association -testiä seuraavasti ositettuna: UDCA-intoleranssi ja hoitoa edeltävä AFOS suurempi kuin 3 kertaa ULN ja/tai AFOS suurempi kuin 2 kertaa ULN ja/tai kokonaisbilirubiini suurempi kuin ULN.

^e Vasteprosentit laskettiin havaittujen tapausten analyysillä (eli $[n = \text{havaittu vasteen saanut}]/[N = \text{intention-to-treat}]$ (ITT) -populaatio); potilaiden kuukauden 12 prosenttiarvot olivat 86 % OCALIVA 10 mg -ryhmässä, 91 % OCALIVAn annostitraation ryhmässä ja 96 % lumelääkeryhmässä.

^f Perustason kokonaisbilirubiinin keskiarvo oli 0,65 mg/dl, ja se oli normaalialueella (eli pienempi tai yhtä suuri kuin ULN) 92 %:lla tutkimuksessa mukana olleista potilaista.

AFOS-arvon pienentyminen keskimäärin

Keskimääräisiä pienentymisiä havaittiin jo viikolla 2, ja ne jatkuivat kuukauteen 12 asti potilailla, joiden annos pysyi samana koko 12 kuukauden ajan. Useimpien OCALIVA-annostitraation ryhmässä olevien potilaiden, joiden OCALIVA-annos suurennettiin 5 mg:sta kerran vuorokaudessa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa, AFOS pieneni edelleen kuukauteen 12 mennessä.

Gammaglutamyylitransferaasi-arvon (GGT) pienentyminen

GGT:n pienentyminen oli keskimäärin (95 %:n luottamusväli) 178 (137, 219) U/l OCALIVA 10 mg -ryhmässä, 138 (102, 174) U/l OCALIVA-annostitraation ryhmässä ja 8 (-48, 32) U/l lumelääkeryhmässä.

Monoterapia

51:n primaarista biliaarista kirroosia sairastavan potilaan, joiden perustason AFOS-arvo oli vähintään 1,67 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus suurempi kuin ULN, biokemiallinen vaste OCALIVA-monoterapiaan (24 potilasta sai OCALIVA-valmistetta 10 mg kerran vuorokaudessa ja 27 potilasta sai lumelääkettä) arvioitiin analyysissä, jossa yhdistettiin tiedot kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joista toinen kesti 12 kuukautta ja toinen 3 kuukautta. Kuukauden 3 kohdalla 9 (38 %) OCALIVA-valmisteella hoidettua potilasta saavutti yhdistetyn päätetapahtuman vasteen, kun taas lumelääkettä saaneista potilaista näitä oli 1 (4 %). AFOS-arvon keskimääräinen pienentyminen (95 %:n luottamusväli) OCALIVA-valmisteella hoidetuilla potilailla oli 246 (165, 327) U/l, kun taas lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla AFOS-arvo suureni 17 (-7, 42) U/l.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset obetikoolihapon käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien primaarisen biliaarisen sappikirroosin hoidossa (ks. kohdan 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Obetikoolihapon imeytyessä sen huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnissa (mediaaniaika, t_{max}). Ruoan nauttiminen samanaikaisesti ei vaikuta obetikoolihapon imeytymiseen.

Jakautuminen

Obetikoolihappo ja sen konjugaatit sitoutuvat ihmisplasman proteiineihin yli 99-prosenttisesti. Obetikoolihapon jakautumistilavuus on 618 litraa. Glyko- ja tauro-obetikoolihapon jakautumistilavuuksia ei ole määritetty.

Biotransformaatio

Obetikoolihappo konjugoituu glysiinin tai tauriinin kanssa maksassa ja erittyy sappinesteeseen. Nämä obetikoolihapon glysiini- ja tauriini-konjugaatit imeytyvät ohutsuolessa japäytyen enterohepaattiseen kiertoon. Konjugaatit voivat dekonjugoitua sykkyräsuolessa ja koolonissa suoliston pieneliöstön vaikutuksesta, jolloin ne muuttuvat obetikoolihapoksi, joka voi imeytyä uudelleen tai poistua ulosteiden mukana, mikä on sen pääasiallinen poistumistapa.

Obetikoolihapon päivittäisen antamisen jälkeen elimistöön kertyi obetikoolihapon glysiini- ja tauriini-konjugaatteja, jotka toimivat *in vitro* farmakologisesti samalla tavoin kuin kanta-ainekin. Metaboliitin ja kanta-aineen välinen suhde päivittäisen antamisen jälkeen oli obetikoolihapon glysiini-konjugaatilla 13,8 ja tauriini-konjugaatilla 12,3. Lisäksi muodostuu kolmatta obetikoolihapon metaboliittia, 3-glukuronidia, mutta sen farmakologista vaikutusta pidetään vähäisenä.

Eliminaatio

Annetusta radioaktiivisesti merkitystä obetikoolihaposta yli 87 % erittyy ulosteisiin. Erittyminen virtsaan on alle 3 %.

Annos- ja aikariippuvuus

Annettaessa useita eri annoksia (5, 10 ja 25 mg) kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan systeeminen altistus obetikoolihapolle suureni suhteessa annokseen. Altistuminen glyko-

obetikoolihapolle, tauro-obetikoolihapolle ja kokonaisobetikoolihapolle suureni suhteessa enemmän kuin annos.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäistä henkilöistä (> 65-vuotiaat) on saatavilla vain vähän farmakokineettistä tietoa. Enintään 65-vuotiaiden potilaiden tietojen pohjalta kehitetyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei pitäisi olla merkittävää vaikutusta obetikoolihapon poistumiseen verenkierrosta.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiailla potilailla ei ole tehty obetikoolihapon farmakokineettisiä tutkimuksia.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli ei vaikuta obetikoolihapon farmakokinetiikkaan.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan rodulla ei odoteta olevan vaikutusta obetikoolihapon farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Obetikoolihappoa poistuu vain hyvin vähän munuaisten kautta. Virtsaan erittyi alle 3 % annoksesta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella munuaisten toiminnalla ei ollut merkittävää vaikutusta obetikoolihapon farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Obetikoolihappo metaboloituu maksassa ja suolistossa. Systeeminen altistuminen obetikoolihapolle, sen aktiivisille konjugaateille ja endogeenisille sappihapoille suurenee potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat B ja C), verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämän vuoksi on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta muutettava niin, että saavutetaan samanlaiset plasman altistumistasot kuin potilailla, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Lievän maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka A) vaikutus obetikoolihapon farmakokinetiikkaan on merkityksetön, minkä vuoksi annosta ei tarvitse säätää hoidettaessa potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Tutkittavilla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A, B tai C), kokonaisobetikoolihapon (obetikoolihapon ja sen kahden aktiivisen konjugaatin summa) keskimääräinen AUC-arvo suureni näissä potilasryhmissä 1,13-, 4- ja 17-kertaisesti (Child-Pugh-luokka A, B tai C) yhden 10 mg:n obetikoolihappoannoksen jälkeen verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

NOAEL-tasoa suurempien obetikoolihappomäärien antaminen suun kautta hiirille, rotille ja koirille toistuvan annoksen myrkyllisyyttä selvittävässä avaintutkimuksissa sai aikaan ensisijaisesti maksaan ja sappeen kohdistuvia vaikutuksia. Näitä olivat maksan suurentunut paino, seerumikemian arvojen muutokset (ALAT, ASAT, LDH, AFOS, GGT ja bilirubiini) sekä makroskooppiset ja mikroskooppiset muutokset. Kaikki muutokset olivat palautuvia, kun annostus keskeytettiin, ja ne ovat yhdenmukaisia ihmisten annosta rajoittavan myrkyllisyyden kanssa ja ennustavat sitä (systeeminen altistus NOAEL-tasolla oli jopa 24 kertaa suurempi kuin suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella). Rotilla tehdyssä syntymää edeltävää ja syntymän jälkeistä myrkyllisyyttä selvittävässä

tutkimuksessa obetikoolihapon taurokonjugaattia löytyi rotan poikasista, jotka imivät maitoa obetikoolihappoa saaneista emoista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullot, joissa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja alumiinifoliosta tehty induktiitiiviste.

Pakkauskoko: 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12/12/2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. joulukuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) nro 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Interventiotutkimus 747-302:</p> <p>Kuvaus: OCALIVAn tehokkuuden ja turvallisuuden varmistamiseksi myyntiluvan haltijan tulee tehdä seuraava tutkimus ja toimittaa sen tulokset: tutkimus 747-302, varmistava, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa tutkitaan OCALIVA-hoitoon liittyvää kliinistä hyötyä primaarista biliaarista kirroosia sairastaville potilaille, jotka eivät reagoi ursodeoksikoolihappohoitoon tai eivät siedä sitä kliinisten päätetapahtumien perusteella.</p> <p>Perustelu: tutkia obetikoalihapon vaikutuksia primaarista biliaarista kirroosia sairastavien tutkittavien hoitotuloksiin</p>	<p>Loppuraportti: 2023</p>
<p>Interventiotutkimus 747-401:</p> <p>Kuvaus: OCALIVAn tehokkuuden ja turvallisuuden varmistamiseksi myyntiluvan haltijan tulee tehdä seuraava tutkimus ja toimittaa sen tulokset: tutkimus 747-401, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioidaan OCALIVAn tehokkuutta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on primaarinen biliaarinen kirroosi ja keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.</p> <p>Perustelu: tutkia epävarmuustekijöitä, jotka liittyvät saatavilla olevan tiedon puutteeseen pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavassa populaatiossa</p>	<p>Loppuraportti: 2020</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
obetikoolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1139/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1139/003 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

OCALIVA 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
obetikoolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1139/002 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1139/004 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

OCALIVA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO 5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
obetikoolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1139/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1139/003 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO 10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
obetikoolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1139/002 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1139/004 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

obetikoolihappo

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä OCALIVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat OCALIVAA
3. Miten OCALIVAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. OCALIVAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä OCALIVA on ja mihin sitä käytetään

OCALIVA sisältää vaikuttavana aineena obetikoolihappoa (farnesoidi-X-reseptorin agonisti), joka auttaa maksaa toimimaan paremmin vähentämällä sappinesteen tuotantoa ja kertymistä maksassa sekä vähentämällä tulehdusta.

Tätä lääkettä käytetään joko yksin tai yhdessä ursodeoksikoolihapon kanssa hoitamaan aikuispotilaiden primaarista biliaarista kolangiittia (tunnetaan myös nimellä primaarinen biliaarinen kirroosi), joka on maksan sairaus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat OCALIVAA

Älä käytä OCALIVAA

- jos olet allerginen obetikoolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sappitien (maksa, sappirakko ja sappitiet) täydellinen tukos.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat OCALIVAA.

Jos sinulla on kutinaa, jota on vaikea kestää, keskustele siitä lääkärisi kanssa.

Lääkärisi ottaa verikokeita seurataksesi maksasi tilannetta, kun aloitat hoidon, ja säännöllisesti siitä lähtien.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja OCALIVA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos otat niin sanottuja sappihappoja sitovia resiinejä (kolestyramiini, kolestipoli, kolesevelaami), joita käytetään veren kolesterolitasojen alentamiseen, sillä ne voivat heikentää OCALIVAn vaikutusta. Jos otat jotain näistä lääkkeistä, ota OCALIVA vähintään 4–6 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiinin ottamista tai 4–6 tuntia sen jälkeen (niin suurella aikavälillä kuin mahdollista).

Joidenkin lääkkeiden, kuten teofylliinin (hengittämistä helpottava lääke) tai titsanidiinin (lihaskramppeja lievittävä lääke), taso voi nousta, ja lääkärin tulee tarkkailla tätä, kun otat OCALIVAA. Lääkärin on ehkä tarkkailtava myös veresi hyytymistä, jos otat varfariinia (veren virtaamista auttava lääke) tai sen kaltaisia lääkkeitä OCALIVAn kanssa.

Raskaus ja imetys

OCALIVAn vaikutuksista raskauteen on vähän tietoa. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa olla ottamatta OCALIVAA, kun olet raskaana.

Tämän lääkkeen kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Lääkärisi päättää, onko sinun keskeytettävä imettäminen vai OCALIVA-hoito, ottaen huomioon imetyksen edut lapselle ja hoidon edut sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

3. Miten OCALIVAA otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta. Lääkäri saattaa mukauttaa annostasi maksasi toiminnan perusteella tai jos sinulla esiintyy sietämätöntä kutinaa.

Lääkäri voi suurentaa annoksen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen siitä, millainen hoitovasteesi on 6 kuukauden jälkeen. Lääkäri keskustelee annoksen muuttamisesta kanssasi.

Voit ottaa OCALIVAn joko ruoan kanssa tai ilman. Jos otat sappihappoja sitovia resiinejä, ota tämä lääke vähintään 4–6 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiinin ottamista tai vähintään 4–6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta ”Muut lääkkeet ja OCALIVA”).

Jos otat enemmän OCALIVAA kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, sinulle voi tulla maksaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten ihon keltaisuutta. Kysy välittömästi lisäohjeita lääkäriltä tai sairaalasta.

Jos unohtat ottaa OCALIVAA

Jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat OCALIVAn oton

Sinun pitää jatkaa OCALIVA-valmisteen ottamista niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt. Älä lopeta

lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset ihon kutinaa tai kutinan voimistumista tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Yleisesti ottaen ihon kutina on hyvin yleinen haittavaikutus, joka alkaa ensimmäisen kuukauden aikana OCALIVAn käytön aloittamisesta, ja jonka voimakkuus heikkenee ajan myötä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- mahakipu
- väsynyt olo

Yleiset haittavaikutukset (enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- kilpirauhashormonin epäsäännöllisyys
- huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys (sydämentykytys)
- suu- ja kurkkukipu
- ummetus
- kuiva iho, ihon punoitus (ekseema)
- ihottuma
- nivelkipu
- käsien ja jalkaterien turvotus
- kuume

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. OCALIVAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä OCALIVA sisältää

Vaikuttava aine on obetikoolihappo.

OCALIVA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg

obetikoolihappoa.
OCALIVA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- OCALIVA 5 mg on keltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”INT” ja vastakkaiselle puolelle ”5”. OCALIVA 10 mg on keltainen, kolmikulmainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”INT” ja vastakkaiselle puolelle ”10”.

Pakkauskoot

1 pullo, jossa on 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Iso-Britannia

Valmistaja

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Netherland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +32 (0) 24037219

Lietuva

Intercept Pharma Ltd.
Jungtinė Karalystė
Tel.: + 44 330 100 3694

България

Intercept Pharma Ltd.
Великобритания (Обединено кралство)
Тел: + 44 330 100 3694

Luxembourg/Luxemburg

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel.: +352 27861461

Česká republika

Intercept Pharma Ltd.
Velká Británie
Tel.: + 420 388 880 081

Magyarország

Intercept Pharma Ltd.
Egyesült Királyság
Tel.: + 44 330 100 3694

Danmark

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: + 45 78 79 31 18

Malta

Intercept Pharma Ltd.
Ir-Renju Unit
Tel: + 44 330 100 3694

Deutschland

Intercept Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 30 80 767 5

Eesti

Intercept Pharma Ltd.
Ühendkuningriik
Tel: + 44 330 100 3694

Ελλάδα

Intercept Pharma Ltd.
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 330 100 3694

España

Intercept Pharma Spain S.L.U.
Tel: + 34 914 194 970

France

Intercept Pharma France SAS
Tél: + 33 176 701 049

Hrvatska

Intercept Pharma Ltd.
Ujedinjeno Kraljevstvo
Tel: + 385 177 76 330

Ireland

Intercept Pharma UK & Ireland Ltd.
United Kingdom
Tel: + 353 144 75 196

Ísland

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmörk
Tlf: + 45 78 79 31 18

Italia

Intercept Italia S.r.l.
Tel: +39 0236026571

Κύπρος

Intercept Pharma Ltd.
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 330 100 3694

Latvija

Intercept Pharma Ltd.
Lielbritānija
Tel: + 44 330 100 3694

Nederland

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Netherland
Tel: + 31 207 139 216

Norge

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: +47 21939673

Österreich

Intercept Pharma Austria GmbH
Tel: + 43 1928 4012

Polska

Intercept Pharma Ltd.
Wielka Brytania
Tel: + 44 330 100 3694

Portugal

Intercept Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: + 351 308 805 674

România

Intercept Pharma Ltd.
Marea Britanie
Tel: + 44 330 100 3694

Slovenija

Intercept Pharma Ltd.
Velika Britanija
Tel: + 386 360 004 16

Slovenská republika

Intercept Pharma Ltd.
Veľká Británia
Tel: + 421 482 302 995

Suomi/Finland

Intercept Pharma Danmark ApS
Tanska
Tlf: + 358 974 79 02 55

Sverige

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: + 46 850 33 64 17

United Kingdom

Intercept Pharma UK & Ireland Ltd.
Tel: + 44 330 100 3694

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}><{kuukausi VVVV}>.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

LIITE IV
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt obetikoolihappoa koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Vakavia maksavaurioita ja kuolemantapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoiminta sairastavilla potilailla, joille on annettu obetikoolihappoa suositeltua useammin. Syy-yhteyttä ei tällä hetkellä voida sulkea pois. Maksaan liittyviä haittatapahtumia on esiintynyt sekä hoidon varhaisessa vaiheessa että kuukausien hoidon jälkeen. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla PBC-potilailla, joilla on kirroosi tai joiden bilirubiini on koholla, on suurin riski saada maksaan liittyviä komplikaatioita.

OCALIVA-valmisteen annossuositusten selkeämpää erittelyä primaarista sappikirroosia (PBC) sairastaville potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, on suositeltu valmistetietoihin ja riskinhallintasuunnitelmaan (RMP). Lisäksi on suositeltu kirjettä terveydenhuollon ammattilaisille ja viestintäsuunnitelman laatimista.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Obetikoolihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että obetikoolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.