

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

OCALIVA 5 mg filmuhúðaðar töflur

OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

OCALIVA 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

OCALIVA 5 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, 8 mm kringlótt tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni hliðinni.

OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, 7,6 mm X 7,4 mm þríhyrnt tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „10“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

OCALIVA er ætlað til meðferðar við frumkominni gallrásarbólgu (einnig þekkt sem frumkomin gallskorpulífur) í samsettri meðferð með ursodeoxýkólínsýru (UDCA) hjá fullorðnum sem sýna ófullnægjandi svörun við UDCA, eða sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sem ekki þola UDCA.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Áður en meðferð með obetikólínsýru hefst þarf lifrarástand sjúklings að liggja fyrir.

Upphafsskammtur og skammtatítrun koma fram í töflu 1, samkvæmt sjúklingahópi með frumkomna gallrásabólgu (PBC).

Tafla 1: Skömmtun hjá sjúklingahópi með frumkomna gallrásabólgu

Stigun/Flokkun	Án skorpulifrar eða Child-Pugh flokkur A	Child-Pugh flokkur B eða C eða vantempruð skorpulifur
Upphafsskammtur	5 mg einu sinni á dag	5 mg einu sinni í viku
Skammtatítrun	Hjá sjúklingum sem ekki hafa náð viðunandi lækkun á alkalískum fosfatasa (ALP) og/eða heildargallrauða eftir <b>6 mánaða</b> meðferð og þola obetikólínsýru, skal títra skammtinn upp að <b>10 mg einu sinni á dag</b>	Hjá sjúklingum sem ekki hafa náð viðunandi lækkun á ALP og/eða heildargallrauða eftir <b>3 mánaða</b> meðferð og þola obetikólínsýru, skal títra skammtinn upp að <b>5 mg tvisvar í viku</b> (með að minnsta kosti 3 daga millibili) og síðan upp að <b>10 mg tvisvar í viku</b> (með að minnsta kosti 3 daga millibili) byggt á svörun og þoli gagnvart lyfinu.
Hámarksskammtur	10 mg einu sinni á dag	10 mg tvisvar í viku (með að minnsta kosti 3 daga millibili)

Ekki er þörf á aðlögun skammta af UDCA sem gefið er samhliða hjá sjúklingum sem fá obetikólínsýru.

*Meðhöndlun og skammtaaðlögun vegna alvarlegs kláða*

Áætlanir um meðhöndlun felast meðal annars í því að bæta við resínum sem binda gallskýrur eða andhistamínur.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegt óþol vegna kláða skal íhuga eitt eða fleiri af eftirfarandi:

*Hjá sjúklingum án skorpulifrar eða í Child-Pugh flokki A:*

- Að minnka skammtinn af obetikólínsýru í:
  - 5 mg annan hvern dag, hjá sjúklingum sem þola ekki 5 mg einu sinni á dag
  - 5 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum sem þola ekki 10 mg einu sinni á dag
- Að gera tímabundið hlé á notkun obetikólínsýru í allt að 2 vikur og hefja hana svo á ný með minni skammti.
- Að halda áfram að auka skammtinn upp í 10 mg einu sinni á dag, samkvæmt þoli sjúklingsins, til að ná ákjósanlegri svörun.

*Hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki B eða C eða með vantempraða skorpulifur:*

- Draga úr skömmtum obetikólínsýru niður í:
  - 5 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum sem ekki þola 5 mg tvisvar í viku
  - 10 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum sem ekki þola 10 mg tvisvar í viku
- Hætta tímabundið gjöf obetikólínsýru í allt að 2 vikur og hefja síðan lyfjagjöf á ný með minni skömmtum ef við á.
- Halda áfram að auka skammtinn upp í 10 mg tvisvar í viku, eftir því hvernig lyfið þolist, til að ná fram hámarks svörun.

Íhuga að hætta meðferð með obetikólínsýru hjá sjúklingum sem halda áfram að finna fyrir þrálátum óþolandi kláða.

*Sérstakir sjúklingahópar*

*Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Sjá ráðlagða skammta í töflu 1. Sjá nánar í köflum 4.4 og 5.2.

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða sjúklinga. Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og engin gögn eru til um alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Notkun obetikólínsýru á ekki við hjá börnum í meðferð við frumkominni gallrásarbólgu (e. primary biliary cholangitis, PBC).

#### Lyfjagjöf

Taka skal töfluna inn með eða án matar.

Sjúklingar sem taka resín sem binda gallsýrur eiga að fá obetikólínsýru a.m.k. 4-6 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að gallsýrubindandi resínið er tekið, eða með sem lengsta mögulega millibili (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alger gallteppa.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Aukaverkanir tengdar lifur

Hækkuð gildi alanínámínótransferasa (ALT) og aspartatamínótransferasa (AST) hafa komið fram hjá sjúklingum sem taka obetikólínsýru. Einnig hafa komið fram klínísk einkenni lifrabilunar (e. hepatic decompensation). Þessar aukaverkanir hafa jafnvel komið fram á fyrsta mánuði meðferðar.

Aukaverkanir tengdar lifur hafa fyrst og fremst komið fram við skammta sem eru stærri en ráðlagði hámarksskammturinn 10 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.9). Greint hefur verið frá alvarlegum lifrarskemmdum og dauðsföllum eftir markaðssetningu ef obetikólínsýra var gefin oftar en mælt var með hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Eftir að meðferð hefst skal fylgjast með öllum sjúklingum, bæði út frá niðurstöðum rannsóknastofu og klínísku mati, með tilliti til þess hvort frumkomin gallrásarbólga versni, svo ákvarða megi hvort þörf sé á skammtaaðlögun. Fylgjast skal enn betur með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá lifrabilun, þar með talið þeim þar sem rannsóknaniðurstöður benda til versnandi lifrarstarfsemi og/eða framvindu í átt til skorpulifrar. Draga skal úr tíðni skammta hjá sjúklingum sem sýna framvindu í átt til versnandi sjúkdóms (það er að segja frá Child-Pugh af flokki A til Child-Pugh af flokki B eða C) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Alvarlegur kláði

Tilkynnt var um alvarlegan kláða hjá 23 % sjúklinga í meðferðarminnum sem fékk OCALIVA 10 mg á dag, 19 % sjúklinga í arminum sem fékk aðlagaða skammta af OCALIVA og hjá 7 % sjúklinga í arminum sem fékk lyfleysu. Miðgildi tíma þar til alvarlegur kláði kom fram var 11 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk 10 mg af OCALIVA, 158 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk aðlagaða skammta af OCALIVA og 75 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk lyfleysu. Áætlanir um viðbrögð felast meðal annars í því að bæta við gallsýrubindandi resínum eða andhistamínum, skammtaminnkun, draga úr tíðni gjafa og/eða gera tímabundið skammtahlé (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Lyf sem verða fyrir áhrifum af obetikólínsýru

### Warfarín

INR-gildi (e. International normalized ratio) lækkar í kjölfar samhliða gjafar warfaríns og obetikólínsýru. Nauðsynlegt er að fylgjast með INR-gildi og aðlaga skammtinn af warfaríni eftir þörfum til að viðhalda því INR-bili sem óskað er þegar obeticholicsýra og warfarín eru gefin samhliða.

### Milliverkanir við CYP1A2-lyf með þröngt lækningalegt bil

Obetikólínsýra getur aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru CYP1A2-hvarfefni við samhliða gjöf. Mælt er með eftirliti með CYP1A2-hvarfefnum með þröngt lækningalegt bil (t.d. teófillíni og tízanídíni).

### Lyf sem hafa áhrif á obetikólínsýru

#### Gallsýrubindandi resín

Gallsýrubindandi resín, svo sem kólestýramín, kólestípól eða kólesevelam frásogast og draga úr upptöku gallsýra og kunna að draga úr verkun obetikólínsýru. Þegar gallsýrubindandi resín eru gefin samhliða skal taka obetikólínsýru a.m.k. 4-6 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að gallsýrubindandi resín er tekið, eða með sem lengstu mögulegu millibili.

## **4.6 Frjósemi, meðgang og brjóstgjöf**

### Meðgang

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun obetikólínsýru á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun obetikólínsýru á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort obetikólínsýra skilst út í brjóstamjólk. Byggt á dýrarannsóknum og áætlaðri líflýfjafræði, er ekki búist við að obetikólínsýra hafi áhrif á brjóstgjöf eða vöxt eða þroska brjóstmylkings. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með obetikólínsýru (sjá kafla 5.3).

### Frjósemi

Engin upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlun (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Obetikólínsýra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru kláði (63 %) og þreyta (22 %). Aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð voru 1 % í OCALIVA-skammtaaðlögunarminum og 11 % í arminum sem fékk 10 mg af OCALIVA. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var kláði. Meirihluti kláðatilvikanna kom fram á fyrsta mánuði meðferðar og kláðinn rénaði yfirleitt með tímanum við áframhaldandi skömmtun.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan eru taldar upp aukaverkanir af OCALIVA sem greint var frá í III. stigs klínískri rannsókn, aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

## **Tafla 2. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu \***

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Innkirtlar		Óeðlileg starfsemi skjaldkirtils
Taugakerfi		Sundl
Hjarta		Hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Verkur í munni og koki
Meltingarfæri	Verkur og óþægindi í kviðarholi	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Kláði	Exem, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Bjúgur í útlimum, hiti

\* Aukaverkanir eru skilgreindar sem tilvik sem koma fyrir í tíðninni 5 % eða hærrí hjá sjúklingum í meðferðarminum sem fékk obetikólínsýru og í tíðninni 1 % eða hærrí hjá lyfleysuarminum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Kláði

Við skráningu í III. stigs rannsóknina höfðu um það bil 60 % sjúklinga sögu um kláða. Kláði sem tengdist meðferðinni kom yfirleitt fram í fyrsta mánuðinum eftir að meðferð var hafin.

Í samanburði við sjúklinga sem byrjuðu á 10 mg einu sinni á dag í OCALIVA 10 mg-arminum, voru sjúklingar í OCALIVA-skammtaaðlögunarminum með lægri kláðatíðni (annars vegar 70 % og hins vegar 56 %) og lægri tíðni hvað varðar meðferðarstöðvun vegna kláða (annars vegar 10 % og hins vegar 1 %).

Hlutfall sjúklinga sem þurfti inngrip (þ.e. skammtaaðlögun, meðferðarhlé eða gjöf andhistamína eða gallsýrubindandi resína) var 41 % í OCALIVA 10 mg-arminum, 34 % í OCALIVA-skammtaaðlögunarminum og 19 % í lyfleysuarminum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stærsti staki skammturinn af obetikólínsýru sem gefinn hefur verið heilbrigðum sjálfboðaliðum er 500 mg skammtur. Endurteknir 250 mg skammtar hafa verið gefnir í 12 daga samfleytt og sumir þátttakendur fengu við það kláða og hækkanir á gildum transamínasa í lifur sem gengu til baka. Hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulífur sem fengu 25 mg af OCALIVA einu sinni á dag (sem er 2,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur) eða 50 mg einu sinni á dag (sem er 5 faldur ráðlagður hámarksskammtur), var greint frá skammtaháðri aukningu á tíðni aukaverkana tengdum lifur (t.d. skínuholsvökví, endurkoma frumkominnar gallrásarbólgu, nýtt tilvik gulu) og hækkanum á gildum transamínasa og gallrauða (allt að meira en 3-föld efri viðmiðunarmörk [ULN]). Í tilviki ofskömmunar skal fylgjast náið með sjúklingum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf. Gallsýrur og afleiður. ATC-flokkur: A05AA04

### Verkunarháttur

Obetikólínsýra er sértækur og öflugur örvi fyrir farnesóíð X-viðtaka (FXR), sem er kjarnaviðtaki tjáður í miklu magni í lifur og þörmum. FXR er talinn gegna stóru hlutverki í stillingu gallskýra og ferlum við bólgmyndun, bandvefsmyndun og efnaskipti. Virkjun á FXR dregur úr þéttni gallskýra innan lifrarfrumna með því að bæla nýmyndun, *de novo*, úr kólesteróli, en einnig með því að auka flutning gallskýra út úr lifrarfrumunum. Þessi verkunarháttur takmarkar heildarmagn gallskýrunnar í blóðrásinni á sama tíma og gallflæði er aukið (e. choleresis) og minnkar þannig útsetningu gallskýru í lifrinni.

### Lyfhrif

#### Verkun og öryggi

Í III. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, 12 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu á samhliða hópum (POISE) var lagt mat á öryggi og verkun OCALIVA hjá 216 sjúklingum með frumkomna gallskorpulífur sem tóku UDCA í að minnsta kosti 12 mánuði (stöðugur skammtur í  $\geq 3$  mánuði) eða þoldu ekki UDCA og fengu ekki UDCA í  $\geq 3$  mánuði. Sjúklingar voru teknir með í rannsóknina ef alkalískur fosfatasi (ALP) var meiri en eða jafnt og 1,67 föld efri viðmiðunarmörk (ULN) og/eða ef heildargildi gallrauða var meira en  $1 \times$  ULN en minna en  $2 \times$  ULN. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) til að fá lyfleysu, OCALIVA 10 mg eða OCALIVA-aðlögunarskammt (5 mg sem aukinn var í 10 mg eftir 6 mánuði með tilliti til svörunar/pols) einu sinni á dag. Meirihluti (93 %) sjúklinga fengu meðferð í samsetningu með UDCA og fáeinir sjúklingar (7 %) sem þoldu ekki UDCA fengu lyfleysu, OCALIVA (10 mg) eða OCALIVA-aðlögunarskammt (5 mg til 10 mg) sem einlyfjameðferð. Alkalískur fosfatasi og heildargildi gallrauða voru metin sem flokkunarbreytur í sameiginlega aðalendapunktinum, og einnig sem samfelldar breytur með tímanum.

Rannsóknarþýðið var aðallega kvenkyns (91 %) og hvítir (94 %). Meðalaldurinn var 56 ár og meginhluti sjúklinganna var yngri en 65 ára. Meðaltal upphafsgilda alkalískos fosfatasa var á bilinu 316 e./l til 327 e./l. Meðaltal heildargilda gallrauða í upphafi var á bilinu 10  $\mu\text{mól/l}$  til 12  $\mu\text{mól/l}$  hjá öllum meðferðarörmum, með 92 % sjúklinga innan eðlilegra marka.

Samanborið við lyfleysu, leiddi meðferð með OCALIVA 10 mg eða OCALIVA aðlögunarskammti (5 mg til 10 mg) til klínískt og tölfræðilega marktækrar aukningar ( $p < 0,0001$ ), á þeim fjölda sjúklinga sem náði sameiginlega aðalendapunktinum á öllum tímapiðum rannsóknarinnar (sjá töflu 3). Svörun kom fram strax eftir 2 vikur og var skammtaháð (OCALIVA 5 mg samanborið við 10 mg eftir 6 mánuði,  $p = 0,0358$ ).

**Tafla 3. Hlutfall sjúklinga með frumkomna gallskorpulifur sem náði sameiginlega aðalendapunktinum<sup>a</sup> eftir 6 mánuði og eftir 12 mánuði með eða án UDCA<sup>b</sup>**

	<b>OCALIVA 10 mg<sup>c</sup> (N = 73)</b>	<b>OCALIVA Títrun<sup>c</sup> (N = 70)</b>	<b>Lyfleysa (N = 73)</b>
<b>Mánuður 6</b>			
Svarendur, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Samsvarandi 95 % öryggisbil	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p-gildi <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	Á ekki við
<b>Mánuður 12</b>			
Svarendur, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Samsvarandi 95 % öryggisbil	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p-gildi <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	Á ekki við
<b>Þættir aðalendapunkts<sup>e</sup></b>			
Alkalískur fosfatasi lægri en 1,67-föld efri viðmiðunarmörk, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Lækkun á alkalískum fosfatasa sem nam að minnsta kosti 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Heildargildi gallrauða minna en eða jafnt og 1- föld efri viðmiðunarmörk <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Hlutfall þátttakenda sem náði svörun, skilgreint sem alkalískur fosfatasi lægri en 1,67-föld efri viðmiðunarmörk, heildargildi gallrauða innan eðlilegra marka og lækkun á alkalískum fosfatasa sem nam að minnsta kosti 15 %. Gildi sem vantaði voru talin sem engin svörun. Notast var við Fisher-nákvæmnispróf til að reikna út 95 % öryggisbilið.

<sup>b</sup> Í rannsókninni voru 16 sjúklingar (7 %) sem fengu ekki UDCA samhliða vegna óþols fyrir lyfinu: 6 sjúklingar (8 %) í arminum sem fékk 10 mg af OCALIVA, 5 sjúklingar (7 %) í arminum sem fékk aðlagða skammta af OCALIVA og 5 sjúklingar (7 %) í lyfleysuarminum.

<sup>c</sup> Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) til að fá OCALIVA 10 mg einu sinni á dag út allt 12 mánaða tímabil rannsóknarinnar eða OCALIVA-skammtaaðlögun (5 mg einu sinni á dag fyrstu 6 mánuðina, með möguleika á að auka skammtinn í 10 mg einu sinni á dag síðustu 6 mánuðina, ef sjúklingurinn þoldi OCALIVA en var með gildi alkalískis fosfatasa 1,67-föld efri viðmiðunarmörk eða hærri, og/eða heildargildi gallrauða yfir efri viðmiðunarmörkum eða minna en 15 % lækkun á alkalískum fosfatasa) eða lyfleysu.

<sup>d</sup> Armar sem fengu OCALIVA-skammtaaðlögun og OCALIVA 10 mg í samanburði við arm sem fékk lyfleysu. P-gildi eru fengin með því að nota almennt Cochran-Mantel-Haenszel tengslapróf (e. Cochran-Mantel-Haenszel General Association test) sem var lagskipt eftir UDCA-óþoli og gildum alkalískis fosfatasa sem voru hærri en 3-föld efri viðmiðunarmörk og/eða gildum aspartatamínótransferasa sem voru hærri en 2-föld efri viðmiðunarmörk og/eða heildargildi gallrauða yfir efri viðmiðunarmörkum fyrir meðferð.

<sup>e</sup> Tíðni svörunar var reiknuð út frá greiningu tilfellis sem fylgst var með (e. observed case analysis) (þ.e. [n = svarandi sem fylgst var með]/[N = þýði sem áætlað var að meðhöndla]); hlutfall sjúklinga með gildi í 12. mánuði er 86 % í arminum sem fékk 10 mg af OCALIVA, 91 % í arminum sem fékk aðlagða skammta af OCALIVA og 96 % í lyfleysuarminum.

<sup>f</sup> Meðaltal heildargilda gallrauða við upphafi var 0,65 mg/dl og reyndist innan eðlilegra marka (þ.e. minna en eða jafnt og efri viðmiðunarmörk) hjá 92 % sjúklinga sem tóku þátt.



### Meðallækkun á alkalískum fosfatasa

Lækkun á meðalgildum alkalísks fosfatasa sáust fljótlega, jafnvel strax í 2. viku, og héldust út 12. mánuð hjá sjúklingum sem fengu sama skammtinn í 12 mánuði. Frekari lækkanir á alkalískum fosfatasa komu fram í 12. mánuði hjá meirihluta sjúklinganna sem fengu aðlagða skammta af OCALIVA þar sem skammtur var aukinn úr 5 mg af OCALIVA einu sinni á dag í 10 mg einu sinni á dag.

### Meðallækkun á gammaglútamýltransferasa

Meðallækkun (95 % öryggisbil) á gammaglútamýltransferasa (GGT) var 178 (137, 219) e./l í hópnum sem fékk 10 mg af OCALIVA, 138 (102, 174) ein./l í OCALIVA-skammtaáðlögunarminum og 8 (-48, 32) e./l í lyfleysuarminum.

### Einlyfjameðferð

Fimmtíu og einn sjúklingur með frumkomna gallrásarbólgu og alkalískan fosfatasa sem var 1,67-föld efri mörk eðlilegra gilda eða hærri og/eða heildagildi gallrauða hærra en efri mörk eðlilegra gilda í upphafi, var metinn með hliðsjón af lífefnafræðilegri svörun við OCALIVA í einlyfjameðferð (24 sjúklingar fengu 10 mg af OCALIVA einu sinni á dag og 27 sjúklingar fengu lyfleysu), í samantektargreiningu gagna annars vegar úr slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 12 mánuði og hins vegar úr slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 3 mánuði. Eftir 3 mánuði náðu 9 (38 %) sjúklingar í meðferð með OCALIVA svörun í samsetta endapunktinum samanborið við 1 (4 %) sjúkling sem fékk meðferð með lyfleysu. Meðallækkunin (95 % öryggisbil) á alkalískum fosfatasa hjá sjúklingum í meðferð með OCALIVA var 246 (165, 327) ein./l samanborið við hækkun sem nam 17 (-7, 42) ein./l hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á obetikólínsýru hjá öllum undirhópum barna við frumkominni gallrásarbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Obetikólínsýra frásogast með hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) sem kemur fram eftir um það bil 2 klukkustundir ( $t_{max}$ ) að miðgildi. Heildarfrásog obetikólínsýru breytist ekki þó lyfið sé tekið með mat.

### Dreifing

Prótínbinding obetikólínsýru og samtengdra umbrotsefna (conjugates) hennar í plasma hjá mönnum er yfir 99 %. Dreifingarúmmál obetikólínsýru er 618 l. Dreifingarrúmmál tárín- eða glýsintengdrar obetikólínsýru hefur ekki verið ákvarðað.

### Umbrot

Obetikólínsýra tengist glýsín eða táríni í lifrinni og seytist út í gall. Þessi glýsín- og tárínumbrotsefni obetikólínsýru frásogast í smáþörmunum og eru endurupptekin í garna-lifrarhringrás. Örverur í þörmunum geta aftengt þessi umbrotsefni í dausgörn og ristli sem veldur ummyndun í obetikólínsýru, sem er svo endurupptekin eða skilin út með hægðum, sem er helsta brotthvarfsleiðin.

Eftir daglega gjöf obetikólínsýru söfnuðust upp glýsín- og tárínumbrotsefni obetikólínsýru sem eru með svipaða lyfjafræðilega virkni *in vitro* og óbreytta lyfið. Hlutföll umbrotsefnis/óbreytts lyfs eru 13,8 fyrir glýsintengt- og 12,3 fyrir táríntengt umbrotsefni obetikólínsýru eftir daglega gjöf. Til viðbótar myndast 3-glúkúróníð sem þriðja umbrotsefni obetikólínsýru en það er talið hafa litla lyfjafræðilega virkni.

### Brotthvarf

Eftir gjöf á geislamerkttri obetikólínsýru skiljast meira en 87 % lyfsins út með hægðum. Útskilnaður með þvagi er undir 3 %.

### Tengsl skammta og tíma

Eftir gjöf endurtekinna 5, 10 og 25 mg skammta einu sinni á dag í 14 daga kom í ljós að altæk útsetning fyrir obetikólínsýru jókst í réttu hlutfalli við skammta. Útsetning fyrir glýkóobetikólínsýru og táróobetikólínsýru, sem og heildar obetikólínsýru jókst meira en í réttu hlutfalli við skammta.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára). Þýðisgreining á lyfjahvörfum, sem þróuð var út frá gögnum um sjúklinga allt að 65 ára, benti til þess að aldur ætti ekki að hafa marktæk áhrif á úthreinsun obetikólínsýru úr blóðrásinni.

#### *Börn*

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar með obetikólínsýru hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

#### *Kyn*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að kyn hafi ekki áhrif á lyfjahvörf obetikólínsýru.

#### *Kynþáttur*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að kynþáttur hafi ekki áhrif á lyfjahvörf obetikólínsýru.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Obetikólínsýra skilst að mjög litlu leyti út um nýru og minna en 3 % af gefnum skammti finnst í þvagi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði nýrnastarfsemi ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf obetikólínsýru.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Obetikólínsýra er umbrotin í lifrinni og þörmunum. Altæk útsetning fyrir obetikólínsýru, virkum umbrotsefnum hennar og innrænum gallskýrum eykst hjá sjúklingum með miðlungsmikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B og C, í þessari röð), í samanburði við heilbrigða viðmiðunarhópa. Því er breyttrar skammtaáætlunar með 5 mg einu sinni í viku krafist hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi í þeim tilgangi að ná svipaðri útsetningu í plasma og hjá sjúklingum með enga skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Áhrif vægt skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) á lyfjahvörf obetikólínsýru voru óveruleg, því er engin skammtaáðlögun nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A, B og C, í þeirri röð), jókst meðal AUC fyrir heildar obetikólínsýru, heildarmagn obetikólínsýru og virku umbrotsefnanna tveggja 1,13-falt við væga skerðingu, 4-falt við miðlungsmikla skerðingu og 17-falt við alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi eftir gjöf á stökum 10 mg skammti af obetikólínsýru.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurteknna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á frjósemi, æxlun og þroska.

Þegar obetikólínsýra var gefin um munn í skömmtum sem voru yfir mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) hjá músum, rottum og hundum í lykilrannsóknum á eiturverkunum með endurteknum skömmtum, komu aðallega fram áhrif á lifrar- og gallkerfið. Þar á meðal var aukin lifrarþyngd, breytingar á gildum í sermi (ALT, AST, LDH, ALP, GGT og/eða gallrauða) og stór-

/smásæjar breytingar. Allar breytingarnar voru afturkræfar þegar skömmtun var hætt og samræmast og spá fyrir um skammtatakmarkandi eiturrhif hjá mönnum (altæk útsetning við NOAEL var allt að 24 sinnum hærri en kom fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Táró-samtenging úr obetikólínsýru fannst í rottuungum sem nærðust á móðurmjólk kvendýra sem fengu obetikólínsýru í rannsókn á eiturveikunum fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)  
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)  
Magnesíumsterat

#### Töfluhúð

Pólý(vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E 1203)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Makrógól 3350 (E 1521)  
Talkúm (E 553b)  
Gult járnnoxíð (E 172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnuinnsigli.

Pakkningastærð: 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12/12/2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. desember 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Bretland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

## **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p><b>Inngripsrannsókn 747-302:</b>  Lýsing: Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi OCALIVA skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn 747-302, tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra staðfestingarrannsókn með samanburði við lyfleysu sem ætlað er að rannsaka klínískan ávinning sem tengist meðferð með OCALIVA hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulifur sem sýna annaðhvort enga svörun eða þola ekki meðferð með UDCA byggt á klínískum endapunktum.  Rökstuðningur: til að rannsaka áhrif obetikólínsýru á klínískar niðurstöður hjá einstaklingum með frumkomna gallskorpulifur</p>	Lokaskýrsla: 2023
<p><b>Inngripsrannsókn 747-401:</b>  Lýsing: Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi OCALIVA, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn 747-401, tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt er mat á verkun, öryggi og lyfjahvörf OCALIVA hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulifur og miðlungsmikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.  Rökstuðningur: til að rannsaka óvissuþætti í tengslum við vöntun á upplýsingum um þýði með lengra genginn lifrarsjúkdóm</p>	Lokaskýrsla: 2020

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 5 mg**

**1. HEITI LYFS**

OCALIVA 5 mg filmhúðaðar töflur  
obetikólínsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1139/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/16/1139/003 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

OCALIVA 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 10 mg**

**1. HEITI LYFS**

OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur  
obetikólínsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1139/002 30 filmhúðaðar töflur  
EU/1/16/1139/004 100 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

OCALIVA 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}  
SN: {númer}  
NN: {númer}

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

**GLAS 5 mg**

### 1. HEITI LYFS

OCALIVA 5 mg filmhúðaðar töflur  
obetikólínsýra

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

### 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1139/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/16/1139/003 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLAS 10 mg**

**1. HEITI LYFS**

OCALIVA 10 mg filmhúðaðar töflur  
obetikólínsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**



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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1139/002 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/16/1139/004 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### OCALIVA 5 mg filmuhúðaðar töflur OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur

obetikólínsýra

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um OCALIVA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota OCALIVA
3. Hvernig nota á OCALIVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á OCALIVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um OCALIVA og við hverju það er notað**

OCALIVA inniheldur virka efnið obetikólínsýru (farnesóíð X-viðtaka örva) sem hjálpar við að bæta lifrarstarfsemi með því að draga úr myndun og uppsöfnun galla í lifrinni og einnig með því að draga úr bólgu.

Lyfið er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með tegund af lifrarsjúkdómi sem kallast frumkomin gallrásarbólga (einnig þekkt sem frumkomin gallskorpulífur), annaðhvort eitt sér eða ásamt öðru lyfi, ursodeoxykólínsýru.

#### **2. Áður en byrjað er að nota OCALIVA**

##### **Ekki má nota OCALIVA:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir obetikólínsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alveg tepptan gallveg (lifur, gallblaðra og gallrásir).

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en OCALIVA er notað.

Ef þú finnur fyrir kláða sem erfitt er að þola skaltu ræða við lækninn.

Læknirinn mun taka blóðprufur til að fylgjast með ástandi lifrarinnar þegar meðferð hefst og reglulega í kjölfarið.

### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða OCALIVA**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skaltu láta lækninn vita ef þú tekur svokölluð gallsýrubindandi resín (kólestryramín, kolestípol, kólesevelam), sem eru notuð til að lækka kólesterólgildi í blóði, þar sem þau geta dregið úr verkun OCALIVA. Ef þú tekur einhver þessara lyfja skaltu taka OCALIVA a.m.k. 4-6 klst. áður eða 4-6 klst. eftir töku á gallsýrubindandi resíni, til að hafa sem lengstan mögulegan tíma á milli.

Hugsanlega þarf læknirinn að auka skammt sumra lyfja, svo sem teófyllíns (lyf sem auðveldar öndun) eða tísanídíns (lyf sem losar um stírdleika og hömlur í vöðvum), og fylgjast með notkun þeirra á meðan þú tekur OCALIVA. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með storknunargetu blóðsins ef þú tekur lyf eins og warfarín (sem er blóðþynningarlyf) með OCALIVA.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif OCALIVA á meðgöngu. Til öryggis skaltu ekki nota OCALIVA ef þú ert þunguð.

Ekki er þekkt hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Læknirinn mun veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með OCALIVA.

### **Akstur og notkun véla**

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **3. Hvernig nota á OCALIVA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 5 mg filmuhúðuð tafla til inntöku einu sinni á dag.

Verið getur að læknirinn aðlagi skammtinn með hliðsjón af lifrarstarfsemi eða ef þú finnur fyrir illbærilegum kláða.

Læknirinn gæti ákveðið að auka skammtinn í 10 mg einu sinni á dag, en það fer eftir svörun þinni við lyfinu eftir 6 mánuði. Læknirinn mun ræða allar skammtabreytingar við þig.

OCALIVA má taka með eða án matar. Ef þú tekur gallsýrubindandi resín skaltu taka þetta lyf a.m.k. 4-6 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir töku á gallsýrubindandi resíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða OCALIVA“).

### **Ef tekinn er stærri skammtur af OCALIVA en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur í ógáti gætirðu fundið fyrir aukaverkunum sem tengjast lifur, svo sem gulnun húðar. Hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á sjúkrahús til að fá ráðleggingar.

### **Ef gleymist að taka OCALIVA**

Sleptu skammtinum sem gleymdist og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota OCALIVA**

Haltu áfram að taka OCALIVA eins lengi og læknirinn gefur fyrirmæli um. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækninn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú finnur fyrir kláða í húð eða ef kláðinn versnar meðan þú tekur lyfið. Yfirleitt byrjar kláði í húð í fyrsta mánuðinum eftir upphaf meðferðar með OCALIVA og minnkar vanalega með tímanum, en það er mjög algeng aukaverkun.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- magaverkur
- þreytutilfinning

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ójafnvægi skjaldkirtilshormóns
- sundl
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- verkur í munn og hálsi
- hægðatregða
- húðþurrkur, roði í húð (exem)
- útbrot
- verkir í liðum
- bólga í höndum og fótum
- hiti

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á OCALIVA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

#### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

##### OCALIVA inniheldur

Virka innihaldsefnið er obetikólínsýra.

OCALIVA 5 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

OCALIVA 10 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (E 460), natríumsterkjuglýkólat (gerð A), magnesíumsterat.

Filmuhúð: Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta (E 1203), títantvíoxíð (E 171), makrógól 3350 (E 1521), talkúm (E 553b), gult járnoxíð (E 172).

### Lýsing á útliti OCALIVA og pakkingastærðir

- OCALIVA 5 mg er gul, kringlótt, filmuhúðuð tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni hlið filmuhúðuðu töflunnar.
- OCALIVA 10 mg er gul, þríhyrnd, filmuhúðuð tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „10“ á hinni hlið filmuhúðuðu töflunnar.

### Pakkingastærð

1 glas með 30 eða 100 filmuhúðuðum töflum

Ekki er víst að pakkingastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

#### **Nederland**

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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁÁ}>.**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

## **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.



#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir obetikólínsýru eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Greint hefur verið frá alvarlegum lifrarskemmdum og dauðsföllum eftir markaðssetningu ef obetikólínsýra var gefin oftar en mælt var með hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Á þessari stundu er ekki unnt að útiloka orsakasamband. Lífartengdar aukaverkanir hafa komið fram bæði snemma í meðferðinni og eftir nokkurra mánaða meðferð. Sjúklingar með frumkomna gallrásabólgu (PBC) sem eru með skerta lifrarstarfsemi og skorpulífur eða hækkað gildi gallrauða eiga helst á hættu að fá lífartengda fylgikvilla.

Í upplýsingum um lyfið og í áætlun um áhættustjórnun er ítrekað mælt með mismunandi skammtaráðleggingum varðandi OCALIVA hjá sjúklingum með frumkomna gallrásabólgu sem eru með miðlungsmikið og alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Einnig hefur verið mælt með að senda bréf til heilbrigðisstarfsmanna og að leggja fram samskiptaáætlun.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

### Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir obetikólínsýru telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur obetikólínsýru, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins verði breytt.