

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i avsnitt 4.8.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter

Gul, 8,0 mm rund tablett märkt med "INT" på ena sidan och "5" på andra sidan.

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter

Gul, 7,6 mm X 7,4 mm triangulär tablett märkt med "INT" på ena sidan och "10" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

OCALIVA är avsett för behandling av primär biliär kolangit (även kallad primär biliär cirros) i kombination med ursodeoxicholsyra (UDCA) hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar på UDCA eller som monoterapi hos vuxna som inte tolererar UDCA.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Innan behandling med obeticholsyra inleds måste patientens leverstatus vara känd. Startdos och dositering enligt PBC-patientpopulation framgår av tabell 1.

Tabell 1: Doseringsregim enligt PBC-patientpopulation

Stadieindelning/klassificering	Icke-cirrotisk eller Child–Pugh-klass A	Child–Pugh-klass B eller C eller dekompen­serad cirros
<b>Startdos</b>	<b>5 mg en gång om dagen</b>	<b>5 mg en gång i veckan</b>
<b>Dostitrering</b>	För patienter som inte uppnått tillräcklig reducering av alkaliskt fosfatas (ALP) och/eller totalt bilirubin efter <b>6 månaders</b> behandling, och om patienten tolererar obeticholsyra: titrera upp till <b>10 mg en gång om dagen</b>	För patienter som inte uppnått tillräcklig reducering av ALP och/eller totalt bilirubin efter <b>3 månaders</b> behandling, och om patienten tolererar obeticholsyra: titrera upp till <b>5 mg två gånger i veckan</b> (med minst 3 dagars mellanrum) och därefter upp till <b>10 mg två gånger i veckan</b> (med minst 3 dagars mellanrum) utifrån behandlings­ssvar och tolerabilitet
<b>Maximal dos</b>	<b>10 mg en gång om dagen</b>	<b>10 mg två gånger i veckan</b> (med minst 3 dagars mellanrum)

Ingen dosjustering av samtidig UDCA-behandling behövs för patienter som ges obeticholsyra.

#### *Behandling och dosjustering vid svår klåda*

Tänkbara behandlingar innefattar tillägg av gallsyrabindande resiner eller antihistaminer.

För patienter som upplever svår intolerans på grund av klåda, bör ett eller flera av följande övervägas:

#### *För icke-cirrotiska patienter eller patienter med Child–Pugh-klass A:*

- Minska dosen av obeticholsyra till:
  - 5 mg varannan dag, för patienter som är intoleranta mot dosen 5 mg en gång dagligen
  - 5 mg en gång dagligen, för patienter som är intoleranta mot dosen 10 mg en gång dagligen
- Tillfälligt avbryta doseringen av obeticholsyra i upp till 2 veckor, varefter doseringen återupptas med en reducerad dos.
- Fortsätt att öka dosen till 10 mg en gång dagligen, om patienten tolererar det, för att uppnå optimalt behandlingssvar.

#### *För patienter med Child–Pugh-klass B eller C eller dekompen­serad cirros:*

- Minska dosen av obeticholsyra till:
  - 5 mg en gång i veckan, för patienter som är intoleranta mot dosen 5 mg två gånger i veckan
  - 10 mg en gång i veckan, för patienter som är intoleranta mot dosen 10 mg två gånger i veckan
- Tillfälligt avbryta doseringen av obeticholsyra i upp till 2 veckor, varefter doseringen återupptas med en reducerad dos, i tillämpliga fall.
- Fortsätt att öka dosen till 10 mg två gånger i veckan, om patienten tolererar det, för att uppnå optimalt behandlingssvar.

Överväg att avsluta behandling med obeticholsyra för de patienter som fortsätter att uppleva ihållande svår klåda.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Se tabell 1 för doseringsrekommendationer. Se vidare avsnitten 4.4 och 5.2.

### *Äldre (≥ 65 år)*

Begränsade data finns för äldre patienter. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Begränsade data finns för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och inga data finns för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av obeticholsyra för behandling av primär biliär kolangit (PBC) hos pediatriska patienter.

### Administreringssätt

Tabletten ska tas oralt, med eller utan föda.

För patienter som tar gallsyrabindande resiner ska obeticholsyra administreras minst 4-6 timmar innan eller 4-6 timmar efter intag av gallsyrabildande resiner, eller med ett så stort intervall som möjligt (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Total gallvägsobstruktion.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Leverrelaterade biverkningar

Förhöjt av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har observerats hos patienter som tar obeticholsyra. Kliniska tecken och symtom på leverdekomensation har också observerats. Dessa händelser har inträffat redan under under den första behandlingsmånaden. Leverrelaterade biverkningar har främst observerats vid högre doser än den högsta rekommenderade dosen 10 mg en gång om dagen (se avsnitt 4.9).

Efter marknadsgodkännandet har allvarlig leverskada och dödsfall rapporterats vid mer frekvent dosering av obeticholsyra än vad som rekommenderas för patienter med måttlig till allvarlig försämring av leverfunktionen.

Efter inledd behandling ska alla patienter övervakas med avseende på progression av PBC-sjukdomen, genom laboriemässiga och kliniska bedömningar, för att avgöra om dosen behöver justeras. Patienter med ökad risk för leverdekomensation, däribland sådana som har laboriemässigt påvisad försämring av leverfunktionen och/eller progression till cirros, ska övervakas noggrannare. Doseringsfrekvensen ska minskas för patienter som progredierar till framskriden sjukdom (t.ex. från Child–Pugh-klass A till Child–Pugh-klass B eller C), (se avsnitten 4.2 och 5.2).

### Svår klåda

Svår klåda rapporterades hos 23 % av de patienter som behandlades med OCALIVA 10 mg-armen, 19 % av patienterna i OCALIVA-titreringsarmen, och 7 % av patienterna i placeboarmen.

Mediantiden till utveckling av svår klåda för patienter som fick OCALIVA 10 mg-, OCALIVA-titrerings- respektive placebo var 11, 158 och 75 dagar. Tänkbara behandlingar eller behandlingsmöjligheter inkluderar tillägg av gallsyrabindande resiner eller antihistaminer, minskning av dosen, minskad doseringsfrekvens och/eller tillfälligt uppehåll i doseringen (se avsnitten 4.2 och 4.8).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Läkemedel som påverkas av obeticholsyra

### Warfarin

Internationellt normaliserat ratio (INR) minskar vid samtidig administrering av warfarin och obeticholsyra. INR ska övervakas och dosen av warfarin justeras, vid behov, för att upprätthålla målvärdet för INR vid samtidig administrering av obeticholsyra och warfarin.

### Interaktion med CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt fönster

Obeticholsyra kan öka exponeringen för läkemedel som är CYP1A2-substrat och som tas samtidigt. Behandlingsövervakning av CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt fönster rekommenderas (t.ex. teofyllin och tizanidin).

### Läkemedel som påverkar obeticholsyra

#### Gallsyrabindande resiner

Gallsyrabindande resiner som till exempel kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam absorberar och minskar absorberingen av gallsyra och kan minska den effekt som obeticholsyra ger. Vid samtidig administrering av gallsyrabindande resiner ska obeticholsyra tas minst 4-6 timmar innan eller 4-6 timmar efter intag av gallsyrabindande resin, eller med ett så stort intervall som möjligt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data om användningen av obeticholsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av obeticholsyra under graviditet.

### Amning

Det är okänt om obeticholsyra utsöndras i bröstmjolk. Baserat på djurstudier och avsedd farmakologi förväntas obeticholsyra inte påverka amningen eller tillväxten eller utvecklingen av ett ammade barn. Beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med obeticholsyra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan (se avsnitt 5.3).

### Fertilitet

Inga fertilitetsdata på människa finns tillgängliga. Djurstudier påvisar inte några direkta eller indirekta effekter på fertiliteten eller reproduktionen (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Obeticholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var klåda (63 %) och trötthet (22 %). Biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen var 1 % i OCALIVA titreringsarmen och 11 % i OCALIVA 10 mg-armen. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen var klåda. De flesta fallen med klåda inträffade under den första månaden av behandlingen och tenderade att försvinna med tiden vid fortsatt behandling.

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterats med OCALIVA i den kliniska fas III-studien visas i tabellen nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### **Tabell 2. Frekvens av biverkningar i PBC-patienter\***

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Endokrina systemet		Onormal sköldkörtelfunktion
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel
Hjärtat		Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Buksmärta och obehag	Förstoppning.
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Eksem, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Perifert ödem, feber

\* Biverkningar definieras som händelser som inträffar med en frekvens som är större än eller lika med 5 % av patienterna som behandlas med obeticholsyra och med en frekvens som är större än eller lika med 1 % högre än för de patienter som ges placebo.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Klåda

Omkring 60 % av patienterna hade upplevt tidigare klåda vid start av fas III-studien. Behandlingsrelaterad klåda uppstod i allmänhet under den första månaden efter att behandlingen hade påbörjats.

Jämfört med patienter som tillhörde armen som började med dosen 10 mg OCALIVA en gång om dagen hade patienter som tillhörde OCALIVA-titreringsarmen en lägre förekomst av klåda (70 % respektive 56 %) och en lägre frekvens för avbrytande av behandlingen på grund av klåda (10 % respektive 1 %).

Procentandelen patienter som behövde åtgärder (dvs. dosjusteringar, behandlingsavbrott eller initiering av behandling med antihistaminer eller gallsyrabindande hartser) var 41 % i gruppen med OCALIVA 10 mg, 34 % i titreringsgruppen för OCALIVA och 19 % i placebogruppen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Den högsta engångsdosen för exponering av obeticholsyra för friska frivilliga har varit 500 mg. Upprepade doser av 250 mg har administrerats under 12 dagar i följd och några av försökspersonerna upplevde klåda och reversibla höjningar av levertransaminaser. För PBC-patienter som gavs OCALIVA 25 mg en gång per dag (2,5 gånger den högsta rekommenderade dosen) eller 50 mg en gång per dag (5 gånger den högsta rekommenderade dosen) rapporterades en dosberoende ökad incidens av leverrelaterade biverkningar (t ex ascites, uppblåsande av primär biliär kolangit, nydebuterad gulsot) och förhöjningar av transaminaser och bilirubin (upp till mer än 3 gånger det övre normalvärdet [ULN]). Vid fall av överdosering ska patienten observeras noga och understödjande vård ges efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, Gallsyrepreparat, ATC-kod: A05AA04

### Verkningsmekanism

Obeticholsyra är en selektiv och kraftig agonist för farnesoid X-receptorn (FXR), en nukleär receptor som förekommer i höga nivåer i levern och tarmen. FXR tros vara en viktig regulator av gallsyror, inflammatoriska, fibrotiska och metaboliska vägar. FXR-aktivering minskar de intracellulära hepatocytkoncentrationerna av gallsyror genom att undertrycka *de novo* syntes från kolesterol och även genom att öka transporten av gallsyror från hepatocyterna. Dessa mekanismer begränsar den totala mängden av cirkulerande gallsyror samtidigt som det främjar gallflödet, vilket minskar leverns exponering för gallsyror.

### Farmakodynamiska effekter

#### Klinisk effekt och säkerhet

En fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppstudie över 12 månader (POISE) utvärderade säkerheten för och effekten av OCALIVA hos 216 patienter med PBC som tog UDCA under minst 12 månader (stabil dos under  $\geq 3$  månader) eller som inte kunde tolerera UDCA och inte gavs UDCA under  $\geq 3$  månader. Patienter inkluderades i studien då alkaliskt fosfat (ALP) var större än eller lika med 1,67 gånger det övre normalvärdet (ULN) och/eller om totalt bilirubin var högre än 1 x ULN men lägre än 2 x ULN. Patienterna randomiserades (1: 1: 1) att en gång om dagen få placebo, OCALIVA 10 mg eller OCALIVA titrering (5 mg titrerat till 10 mg vid 6 månader beroende på behandlingssvar/tolerabilitet). Majoriteten (93 %) av patienterna gavs behandling i kombination med UDCA och ett litet antal (7 %) av de patienter som inte tolererade UDCA gavs placebo, OCALIVA (10 mg) eller OCALIVA-titrering (5 mg till 10 mg) som monoterapi. ALP och totalt bilirubin bedömdes som kategoriska variabler för det primära sammansatta effektmåttet samt som kontinuerliga variabler över tid.

Studiepopulationen bestod till övervägande del av kvinnor (91 %) och vita (94 %). Medelåldern var 56 år, med en majoritet av patienterna yngre än 65 år. Det genomsnittliga utgångsvärdet för ALP varierade från 316 U/l till 327 U/l. Det genomsnittliga utgångsvärdet för totalt bilirubin varierade från 10  $\mu\text{mol/l}$  till 12  $\mu\text{mol/l}$  mellan behandlingsarmarna, med 92 % av patienterna inom det normala intervallet.

Behandling med OCALIVA 10 mg eller OCALIVA-titrering (5 mg till 10 mg) resulterade i kliniskt och statistiskt signifikanta öknings (p < 0,0001) i förhållande till placebo när det gäller antalet patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmåttet vid alla tidpunkter i studien (se tabell 3). Svar inträffade så tidigt som efter 2 veckor och var dosberoende (OCALIVA 5 mg jämfört med 10 mg vid 6 månader, p=0,0358).

**Tabell 3 Andelen PBC-patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmålet<sup>a</sup> vid månad 6 och månad 12 med eller utan UDCA<sup>b</sup>**

	<b>OCALIVA 10 mg<sup>c</sup> (N = 73)</b>	<b>OCALIVA Titring<sup>c</sup> (N = 70)</b>	<b>Placebo (N = 73)</b>
<b>Månad 6</b>			
Svarare, n (%) Motsvarande 95 % CI	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
p-värde <sup>d</sup>	<0,0001	<0,0001	Ej relevant
<b>Månad 12</b>			
Svarare, n (%) Motsvarande 95 % CI	35 (48) 36 %, 60,0 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
p-värde <sup>d</sup>	<0,0001	<0,0001	Ej relevant
<b>Komponenterna för det primära effektmåttet<sup>e</sup></b>			
ALP mindre än 1,67 gånger ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Minskning av ALP med åtminstone 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Totalt bilirubin mindre än eller lika med 1 gånger ULN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Andelen av patienter som uppnådde respons definieras som med en ALP som är mindre än 1,67 gånger ULN, totalt bilirubin inom det normala intervallet och en ALP-minskning på minst 15 %. Saknade värden betraktades som en icke-respons. Fishers exakta test användes för att beräkna de 95 % CI (Confidence Intervals).

<sup>b</sup> I studien fanns 16 patienter (7 %) som var intoleranta och inte gavs samtidig behandling med UDCA: 6 patienter (8 %) i armen med OCALIVA 10 mg, 5 av patienterna (7 %) i armen med OCALIVA-titring och 5 patienter (7 %) i placeboarmen.

<sup>c</sup> Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få OCALIVA 10 mg en gång om dagen under hela prövningens 12 månader eller OCALIVA-titring (5 mg en gång om dagen under de första 6 månaderna, med möjlighet att öka till 10 mg en gång om dagen under de sista 6 månaderna, om patienten tolererar OCALIVA men hade en ALP som är 1,67 gånger ULN eller mer, och/eller totalt bilirubin över ULN, eller en minskning av ALP med mindre än 15 %) eller placebo.

<sup>d</sup> OCALIVA-titring och OCALIVA 10 mg kontra placebo. P-värden erhålls med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszel-testet om allmän association, stratifierat efter intolerans till UDCA och förbehandlings-ALP större än 3 gånger ULN och/eller ASAT större än 2 gånger ULN och/eller totalt bilirubin större än ULN.

<sup>e</sup> Responsfrekvenser beräknades baserat på den observerade fallanalysen (d.v.s. [n=observerad responder]/[N=Intention to Treat (ITT)-population]); procentandelen av patienter med värden vid månad 12 som är 86 %, 91 % och 96 % för OCALIVA 10 mg, OCALIVA-titring respektive placeboarmen.

<sup>f</sup> Det genomsnittliga utgångsvärdet för totalt bilirubin var 0,65 mg/dl och var inom det normala intervallet (d.v.s. mindre än eller lika med ULN) för 92 % av de inskrivna patienterna.

#### Reduktion av ALP på grupp nivå

Genomsnittliga minskningar av ALP observerades så tidigt som vecka 2 och bibehölls fram till och under månad 12 för patienter som gavs samma dos under 12 månader. För patienter i gruppen med OCALIVA-titring vars OCALIVA-dos ökades från 5 mg en gång om dagen till 10 mg en gång om dagen observerades ytterligare minskningar i ALP vid månad 12 hos majoriteten av patienterna.

#### Reduktion av gamma-glutamyltransferas (GGT) på grupp nivå

Den genomsnittliga (95 % CI) minskningen av GGT var 178 (137, 219) U/l i OCALIVA 10 mg-armen, 138 (102, 174) U/l i OCALIVA-titringensarmen och 8 (-48, 32) U/l i placeboarmen.

#### Monoterapi

Femtioen PBC-patienter med utgångsvärdet för ALP 1,67 gånger ULN eller mer och/eller totalt bilirubin som var högre än ULN utvärderades med avseende på en biokemisk respons på OCALIVA



som monoterapi (24 patienter gavs OCALIVA 10 mg en gång om dagen och 27 patienter gavs placebo) i en sammanslagen analys av data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12 månaders-studie (POISE) och från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 3 månaders-studie. Vid månad 3 uppnådde 9 (38 %) av de OCALIVA-behandlade patienterna en effekt till det sammansatta effektmåttet, jämfört med 1 (4 %) av de placebo-behandlade patienterna. Den genomsnittliga (95 % CI) minskningen av ALP hos de OCALIVA-behandlade patienterna var 246 (165, 327) U/l jämfört med en ökning av 17 (-7, 42) U/l för de placebobehandlade patienterna.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för obeticholsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för PBC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorligt godkännande” för försäljning. Det innebär att det förväntas komma in mer uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska ny information som kan komma att bli tillgänglig om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Obeticholsyra absorberas med maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) vid en mediantid ( $t_{max}$ ) på ca 2 timmar. Samtidig administrering med mat påverkar inte absorptionsgraden för obeticholsyra.

### Distribution

Human plasmaproteinbindning av obeticholsyra och dess konjugat överstiger 99 %. Distributionsvolymen för obeticholsyra är 618 liter. Distributionsvolymen för glyco- och tauro-obeticholsyra har ännu inte fastställts.

### Metabolism

Obeticholsyra konjugeras med glycin eller taurin i levern och utsöndras i gallan. Dessa glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra absorberas i tunntarmen, vilket leder till enterohepatisk recirkulation. Konjugaten kan dekonjugeras i ileum och kolon genom tarmfloran, vilket leder till konvertering till obeticholsyra som kan resorberas eller utsöndras i avföringen, den huvudsakliga eliminationsvägen.

Efter daglig administrering av obeticholsyra fanns ackumulering av glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra som har *in vitro*-farmakologiska aktiviteter som liknar modersubstansen. Förhållandet mellan metabolit och modersubstans av glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra var 13,8 respektive 12,3 efter daglig administrering. En ytterligare tredje obeticholsyrametabolit, 3-glukuronid, bildas men anses ha minimal farmakologisk aktivitet.

### Eliminering

Efter administrering av radioaktivt märkt obeticholsyra utsöndras mer än 87 % i avföringen. Utsöndringen i urin är mindre än 3 %.

### Dos-/tidsproportionalitet

Efter upprepad dosering av 5, 10 och 25 mg en gång om dagen under 14 dagar ökas systemexponeringen för obeticholsyra proportionellt. Exponeringar för glyco-obeticholsyra och tauro-obeticholsyra och total obeticholsyra ökar mer än proportionellt med dosen.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Det finns begränsade farmakokinetiska data för äldre patienter ( $\geq 65$  år). Populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från patienter upp till 65 år indikerade att ålder inte förväntas påverka utsöndringen av obeticholsyra nämnvärt.

#### *Pediatrik population*

Inga farmakokinetiska studier utfördes med obeticholsyra hos patienter under 18 år.

#### *Kön*

Populationsfarmakokinetisk analys visade att kön inte påverkar farmakokinetiken för obeticholsyra.

#### *Ras*

Populationsfarmakokinetisk analys visade att ras inte förväntas påverka farmakokinetiken för obeticholsyra.

#### *Försämrad njurfunktion*

Obeticholsyra elimineras minimalt via njurarna och mindre än 3 % av dosen återfinns i urinen. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade njurfunktionen inte någon betydelsefull effekt på farmakokinetiken för obeticholsyra.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Obeticholsyra metaboliseras i levern och tarmarna. Den systemiska exponeringen av obeticholsyra, dess aktiva konjugat och endogena gallsyror ökar hos patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C) jämfört med hos friska kontrollpersoner. Därför krävs en modifierad dosering för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion för att uppnå plasmaexponeringsnivåer som liknar dem för patienter utan nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Effekten av lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) på farmakokinetiken för obeticholsyra var försumbar, därför är ingen dosjustering nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

För patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B och C) ökade medelvärdet för AUC för total obeticholsyra, varvid summan av obeticholsyra och dess två aktiva konjugat ökade med 1,13-, 4- respektive 17-faldigt, jämfört med patienter med normal leverfunktion efter en engångsdos av 10 mg obeticholsyra.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitetstoxicitet, reproduktions- och utvecklingseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Oral administrering av obeticholsyra till möss, råttor och hundar över den nivå vid vilken inga skadliga verkningar observeras resulterade vid toxicitetsstudier med upprepad dosering främst i effekter på levern och gallblåsan. Dessa effekter inkluderade ökning av levervikten, förändringar i serumkemiparametrarna (ALT, AST, LDH, ALP, GGT och/eller bilirubin) och makroskopiska/mikroskopiska förändringar. Alla förändringar var reversibla vid avbruten dosering och överensstämmer med och förutsäger den dosbegränsande toxiciteten för människor (den systemiska exponeringsnivån vid NOAEL var upp till 24-faldigt högre än den dos som ses som den maximala rekommenderade dosen för människor). I pre- och postnatale toxicitetsstudier på råttor, fann man obeticholsyra hos ungar som ammadas av mödrar som fick obeticholsyra

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallincellulosa (E460)  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat

#### Tablettens dragering

Poly (vinylalkohol), partiellt hydrolyserad (E1203)

Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
Järnoxid gul (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Högdensitetspolyeten (HDPE) burkar med en barnskyddande polypropenförslutning och en induktionsförsegling av aluminiumfolie.

Förpackningsstorlek: 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för kassering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala krav.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12/12/2016

Datum för det senaste förnyandet: 1 december 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Almac Pharma Services  
Seago Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Storbritannien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
  - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Då detta är ett villkorligt tillstånd och i enlighet med artikel 14(7) i förordning (EG) nr. 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER  
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE  
GODKÄNNANDET**

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p><b>Interventionsstudie 747-302:</b></p> <p>Beskrivning: För att bekräfta effekten och säkerheten för OCALIVA, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten för studien 747-302, en bekräftande dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie som undersöker den kliniska nyttan förknippad med OCALIVA-behandling hos patienter med PBC som är antingen inte svarar på eller inte tål UDCA-behandling grundat på kliniska effektmått.</p> <p>Syfte: att undersöka effekten av obeticholsyra på kliniska resultat hos patienter med PBC</p>	Slutlig rapport: 2023
<p><b>Interventionsstudie 747-401:</b></p> <p>Beskrivning: För att bekräfta effekten och säkerheten för OCALIVA, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten för studien 747-401, en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie som bedömer effektiviteten, säkerheten och farmakokinetiken av OCALIVA hos patienter med PBC och måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.</p> <p>Syfte: att undersöka osäkerhetsfaktorer förknippade med brist på data hos en population med mer framskriden leversjukdom</p>	Slutlig rapport: 2020

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 5 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter  
obeticholsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1139/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1139/003 100 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OCALIVA 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 10 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter  
obeticholsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1139/002 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1139/004 100 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OCALIVA 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**BURK 5 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter  
obeticholsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1139/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1139/003 30 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**BURK 10 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter  
obeticholsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**



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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1139/002 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1139/004 100 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter

obeticholsyra

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad OCALIVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar OCALIVA
3. Hur du tar OCALIVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur OCALIVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad OCALIVA är och vad det används för**

OCALIVA innehåller den aktiva substansen obeticholsyra (farnesoid X-receptoragonist) som hjälper till att förbättra din levers funktion genom att minska bildandet och ansamlingen av galla i levern och även genom att minska inflammation.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna patienter med en typ av leversjukdom som kallas för primär biliär kolangit (även kallad primär biliär cirros), antingen ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel, ursodeoxicholsyra

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar OCALIVA**

##### **Ta inte OCALIVA:**

- om du är allergisk mot obeticholsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en fullständig blockering av gallvägarna (levern, gallblåsan och gallgångarna).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar OCALIVA.

Tala med din läkare om du upplever klåda som är svår att stå ut med.

Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera hur din leverfunktion när du påbörjar behandlingen och regelbundet därefter.

##### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel är inte avsett för barn eller ungdomar.

### **Andra läkemedel och OCALIVA**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du tar så kallade gallsyrabindande resiner (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet eftersom de kan minska effekten av OCALIVA. Om du tar något av dessa läkemedel ska du ta OCALIVA åtminstone 4-6 timmar före eller 4-6 timmar efter att du tar en gallsyrabindande resin, så att det går så lång tid som möjligt emellan.

Doserna för vissa läkemedel som t.ex. teofyllin (ett läkemedel som underlättar andningen) eller tizanidin (ett läkemedel som lindrar stelhet och hämning i musklerna) kan behöva höjas och måste kontrolleras av din läkare medan du tar OCALIVA. Läkaren kan behöva kontrollera hur bra ditt blod koagulerar (levar sig) när du tar läkemedel som t.ex. warfarin (ett läkemedel som underlättar blodflödet) tillsammans med OCALIVA.

### **Graviditet och amning**

Det finns inte mycket information om effekterna av OCALIVA under en graviditet. Som en försiktighetsåtgärd bör du inte ta OCALIVA om du är gravid.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Din läkare kommer att avgöra om du bör avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med OCALIVA efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. Hur du tar OCALIVA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en 5 mg tablett en gång dagligen. Sväljes.

Din läkare kan komma att justera dosen utifrån din leverfunktion eller om du får klåda som är svår att uthärda.

Beroende på kroppens gensvar efter 6 månader kan läkaren öka dosen till 10 mg en gång om dagen. Din läkare kommer att diskutera eventuell ändring av dosen med dig.

Du kan ta OCALIVA med eller utan mat. Om du tar gallsyrabindande resiner ska du ta detta läkemedel åtminstone 4-6 timmar före eller 4-6 timmar efter den gallsyrabindande resinen (se avsnittet "Andra läkemedel och OCALIVA").

### **Om du har tagit för stor mängd av OCALIVA**

Om du av misstag tar för många tabletter kan du uppleva leverbiverkningar, som t.ex. guldfärgning av huden. Kontakta omedelbart läkare eller åk till sjukhus för rådgivning.

### **Om du har glömt att ta OCALIVA**

Hoppa över den missade dosen och ta din nästa dos när du normalt skulle ta den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta OCALIVA**

Du ska fortsätta att ta OCALIVA så länge som din läkare säger att du ska göra det. Sluta inte att ta

medicinen utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta för din läkare eller apotekare om du upplever hudklåda eller att klådan förvärras medan du tar detta läkemedel. Hudklåda är en mycket vanlig biverkning som vanligtvis uppkommer inom den första månaden efter påbörjad behandling med OCALIVA och som vanligen blir mindre svår med tiden.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- magont
- trötthetskänsla

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- rubbningar i sköldkörtelhormon
- yrsel
- snabb eller oregelbunden hjärtrytm (hjärtklappning)
- ont i munnen och halsen
- förstoppning
- torr hud, hudrodnad (eksem)
- utslag
- värk i lederna
- svullnad av händer och fötter
- feber

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan även rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som anges i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra med mer information om det här läkemedlets säkerhet.

#### 5. Hur OCALIVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

#### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

##### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är obeticholsyra.

OCALIVA 5 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

OCALIVA 10 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: Mikrokristallin cellulosa (E460), natriumstärkelseglykolat (typ A), magnesiumstearat.
  - Filmdragering: Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol, (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172).

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- OCALIVA 5 mg är en gul, rund filmdragerad tablett märkt med "INT" på ena sidan och "5" på den andra sidan av den filmdragerade tabletten.
- OCALIVA 10 mg är en gul, triangulär filmdragerad tablett märkt med "INT" på ena sidan och "10" på den andra sidan av den filmdragerade tabletten.

#### Förpackningsstorlekar

1 burk med 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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

**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

**Malta**

Intercept Pharma Ltd.  
Ir-Renju Unit  
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

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.



#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för obeticholsyra är CHMP:s slutsatser följande:

Efter marknadsgodkännandet har allvarlig leverskada och dödsfall rapporterats vid mer frekvent dosering av obeticholsyra än vad som rekommenderas för patienter med måttlig till allvarlig försämring av leverfunktionen. Ett orsakssamband kan för närvarande inte uteslutas. Leverrelaterade biverkningar har inträffat både tidigt under behandlingen och efter flera månaders behandling. PBC-patienter med nedsatt leverfunktion och cirros eller förhöjd bilirubin löper störst risk för leverrelaterade komplikationer.

Bättre underbyggda differentierade doseringsrekommendationer för OCALIVA till patienter med primär biliär kolangit (PBC) och måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion har rekommenderats i produktinformationen och riskhanteringsplanen. En DHPC och en kommunikationsplan har även rekommenderats.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för obeticholsyra anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller obeticholsyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.