

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter

Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter

1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg obeticholsyre.

Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter

1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg obeticholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Ocaliva 5 mg filmovertrukket tablet

Gul 8,0 mm rund tablet, præget med 'INT' på den ene side og '5' på den anden side.

Ocaliva 10 mg filmovertrukket tablet

Gul 8 mm × 7 mm trekantet tablet, præget med 'INT' på den ene side og '10' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ocaliva er indiceret til behandling af primær biliær cholangitis (PBC) i kombination med ursodeoxycholsyre (UDCA) til voksne med utilstrækkeligt respons på UDCA eller som monoterapi til voksne, som ikke tåler UDCA.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Inden påbegyndelse af behandling med obeticholsyre skal patientens leverstatus vurderes. Inden igangsættelse af behandling skal det fastslås, om patienten har dekomenseret cirrose (herunder Child-Pugh B eller C) eller tidligere har oplevet dekompressionshændelser, da obeticholsyre er kontraindiceret hos patienter med disse levertilstande (se pkt. 4.3 og 4.4).

Startdosen af obeticholsyre er 5 mg én gang dagligt i de første 6 måneder.

Efter de første 6 måneder øges dosen til en maksimal dosis på 10 mg én gang dagligt hos patienter, der ikke har opnået tilstrækkelig reduktion af basisk fosfatase (ALP) og/eller total bilirubin, og som tolererer obeticholsyre.

Dosisjustering af samtidig UDCA er ikke nødvendig hos patienter, der får obeticholsyre.

Behandling og dosisjustering ved svær pruritus

Behandlingsstrategier omfatter tilføjelse af galdesyrebindende resiner eller antihistaminer.

Hos patienter, der oplever svær intolerabilitet på grund af pruritus, kan en eller flere af følgende strategier overvejes:

- Obeticholsyre-dosen kan reduceres til:
 - 5 mg hver anden dag til patienter, der ikke tolererer 5 mg én gang dagligt
 - 5 mg én gang dagligt til patienter, der ikke tolererer 10 mg én gang dagligt
- Obeticholsyre-dosen kan afbrydes midlertidigt i op til 2 uger med efterfølgende genoptagelse med en reduceret dosis.
- Dosen kan øges til 10 mg én gang dagligt, hvis patienten tolererer det, for at opnå optimalt respons.

Seponering af obeticholsyre kan overvejes hos patienter, som fortsat oplever persisterende intolerabel pruritus.

Galdesyrebindende resiner

Patienter, som tager galdesyrebindende resiner, skal tage obeticholsyre mindst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer efter at have taget det galdesyrebindende resin (eller med så langt et tidsinterval som muligt) (se pkt. 4.5).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den glemte dosis springes over, og den normale doseringsplan skal følges for den næste dosis. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Obeticholsyre er kontraindiceret hos patienter med dekompenseret cirrose (f.eks. Child-Pugh B eller C) eller tidligere dekompressionshændelser (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre (≥ 65 år)

Der foreligger begrænsede data for ældre patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge obeticholsyre hos den pædiatriske population til behandling af PBC.

Administration

Tabletten skal tages oralt med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med dekompenaseret cirrose (f.eks. Child-Pugh B eller C), eller som tidligere har oplevet en dekompenationshændelse (se pkt. 4.4).
- Patienter med komplet galdeobstruktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hepatiske bivirkninger

Der er rapporteret om leversvigt, indimellem med dødelig udgang eller med levertransplantation til følge, ved behandling med obeticholsyre hos PBC-patienter med enten kompenseret eller dekompenaseret cirrose.

Nogle af disse tilfælde sås hos patienter med dekompenaseret cirrose, når de blev behandlet med en højere dosis end den anbefalede for den pågældende patientpopulation. Der er dog fortsat rapporteret om tilfælde af dekompenaseret leversygdom og leversvigt hos patienter med dekompenaseret cirrose, selvom de fik den anbefalede dosis.

Der er set forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) hos patienter, som tager obeticholsyre. Der er også set kliniske symptomer på dekompenaseret leversygdom. Disse bivirkninger har optrådt så tidligt som inden for den første behandlingsmåned. Der er primært set hepatiske bivirkninger ved højere doser end den maksimale anbefalede dosis på 10 mg én gang dagligt (se pkt. 4.9).

Alle patienter skal overvåges rutinemæssigt for progression af PBC, herunder hepatiske bivirkninger, ved hjælp af laboratorietest og kliniske vurderinger for at bestemme, om det er nødvendigt at seponere behandlingen med obeticholsyre. Patienter med øget risiko for dekompenaseret leversygdom, herunder patienter med forhøjet bilirubin, evidens for portal hypertension (f.eks. ascites, gastroøsofageale varicer, persisterende trombocytopeni), samtidig leversygdom (f.eks. autoimmun hepatitis, alkoholrelateret leversygdom) og/eller svær interkurrent sygdom, skal overvåges tæt for at bestemme, om det er nødvendigt at seponere behandlingen med obeticholsyre.

Behandling med obeticholsyre hos patienter med laboratoriebaseret eller klinisk evidens for dekompenaseret leversygdom (f.eks. ascites, gulsot, variceblødning, hepatisk encefalopati), herunder progression til Child-Pugh B eller C, bør seponeres permanent (se pkt. 4.3).

Behandling med obeticholsyre bør afbrydes under svær interkurrent sygdom eller hos patienter, der oplever klinisk signifikante hepatiske bivirkninger, idet disse patienters leverfunktion bør overvåges. Når symptomerne har fortaget sig, og hvis der ikke er nogen laboratoriebaseret eller klinisk evidens for dekompenaseret leversygdom, bør der tages hensyn til de potentielle risici og fordele ved genoptagelse af behandlingen med obeticholsyre.

Svær pruritus

Der er rapporteret svær pruritus hos 23 % af patienterne behandlet i obeticholsyre 10 mg-armen, hos 19 % af patienterne i obeticholsyre-titreringsarmen og hos 7 % af patienterne i placeboarmen. Mediantiden til indtræden af svær kløe var 11, 158 og 75 dage i henholdsvis obeticholsyre 10 mg-, obeticholsyre-titrerings- og placeboarmen. Behandlingsstrategier består bl.a. af tilføjelse af galdesyrebindende resiner eller antihistaminer, dosisreduktion, nedsat doseringshyppighed og/eller midlertidig afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på obeticholsyre

Galdesyrebindende resiner

Galdesyrebindende resiner som f.eks. colestyramin, colestipol og colesevelam adsorberer galdesyre og reducerer galdesyreabsorptionen og kan muligvis reducere virkningen af obeticholsyre. Ved samtidig administration af galdesyrebindende resiner skal obeticholsyre tages mindst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer efter administration af det galdesyrebindende resin (eller med så langt et tidsinterval som muligt).

Obeticholsyres indvirkning på andre lægemidler

Warfarin

International normaliseret ratio (INR) falder efter samtidig administration af warfarin og obeticholsyre. INR bør monitoreres og warfarin-dosis om nødvendigt justeres for at opretholde målintervallet for INR ved samtidig administration af obeticholsyre og warfarin.

Interaktion med CYP1A2-substrater med snævert terapeutisk indeks

Obeticholsyre kan øge eksponeringen for samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for CYP1A2. Terapeutisk monitorering af CYP1A2-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. theophyllin og tizanidin) anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af obeticholsyre til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Ocaliva undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om obeticholsyre udskilles i human mælk. Baseret på dyrestudier og den farmakologiske virkning forventes obeticholsyre ikke at have indvirkning på amning eller på væksten eller udviklingen hos et barn, som ammes (se pkt. 5.3). Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Ocaliva skal seponeres/undlades, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for obeticholsyres indvirkning på fertiliteten hos mennesker. I dyrestudier blev der ikke observeret direkte eller indirekte virkninger på fertilitet eller reproduktion (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ocaliva påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var pruritus (63 %) og træthed (22 %). Den bivirkning, der hyppigst medførte seponering, var pruritus. De fleste tilfælde af pruritus opstod inden for den første behandlingsmåned og tenderede til at gå over med tiden ved fortsat dosering.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er rapporteret for obeticholsyre, er opført i tabellen nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Hyppigheden af bivirkninger hos PBC-patienter

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Det endokrine system		Abnorm thyroideafunktion	
Nervesystemet		Svimmelhed	
Hjerte		Palpitationer	
Luftveje, thorax og mediastinum		Orofaryngeale smerter	
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter og abdominalt ubehag	Obstipation	
Lever og galdeveje			Leversvigt, forhøjet bilirubin i blodet, ikterus, levercirrose
Hud og subkutane væv	Hudkløe	Eksem, udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Perifert ødem, feber	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Seponering af behandlingen

Bivirkninger medførte seponering af behandlingen hos 1 % (pruritus) i obeticholsyre-titreringsarmen og hos 11 % (pruritus og træthed) i obeticholsyre 10 mg-armen.

Pruritus

Cirka 60 % af patienterne havde pruritus i anamnesen ved optagelse i fase III-studiet. Pruritus, som opstod under behandlingen, startede almindeligvis inden for den første behandlingsmåned.

I forhold til patienter, som startede på 10 mg én gang dagligt i obeticholsyre 10 mg-armen, havde patienter i obeticholsyre-titreringsarmen en lavere forekomst af pruritus (henholdsvis 70 % og 56 %) og en lavere seponeringsrate på grund af pruritus (henholdsvis 10 % og 1 %).

Andelen af patienter, hvor intervention var nødvendig (dvs. dosisjustering, afbrydelse af behandling eller initiering af antihistaminer eller galdesyrebindende resiner), udgjorde 41 % i obeticholsyre 10 mg-armen, 34 % i obeticholsyre-titreringsarmen og 19 % i placebogruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste enkeltdosis obeticholsyre, der er givet til raske frivillige forsøgspersoner, har været 500 mg. Gentagne doser på 250 mg er blevet administreret i 12 konsekutive dage, og nogle forsøgspersoner fik pruritus og reversibelt forhøjede leveraminotransferaser. I de kliniske studier oplevede PBC-patienter, som fik obeticholsyre 25 mg én gang dagligt (2,5 gange den højeste anbefalede dosis) eller 50 mg én gang dagligt (5 gange den højeste anbefalede dosis), en dosisafhængig stigning i forekomsten af hepatiske bivirkninger (f.eks. ascites, opblussen af primær biliær cholangitis, ny debut af ikterus) samt forhøjede aminotransferaser og bilirubin (op til mere end 3 gange den øvre normalgrænse (ULN)). I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges omhyggeligt og støttende behandling iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverterapi, galdesyre og derivater, ATC-kode: A05AA04

Virkningsmekanisme

Obeticholsyre er en selektiv og potent agonist for farnesoid X-receptoren (FXR), som er en nuklear receptor, der er udtrykt i høje niveauer i leveren og tarmen. Det menes, at FXR er en vigtig regulator af galdesyretransport og inflammatoriske, fibrotiske og metaboliske processer. FXR-aktivering nedsætter koncentrationen af galdesyre i hepatocytter ved at undertrykke *de novo*-syntesen af kolesterol såvel som ved at øge transporten af galdesyre ud af hepatocytterne. Disse mekanismer begrænser den totale pool af cirkulerende galdesyre og fremmer kolereese, hvorved den hepatiske eksponering for galdesyre reduceres.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret, 12-måneders fase III-studie med parallelle grupper (POISE) evalueredes obeticholsyres sikkerhed og virkning hos 216 patienter med PBC, som havde taget UDCA i mindst 12 måneder (stabil dosis i ≥ 3 måneder), eller som ikke kunne tåle UDCA og ikke havde fået UDCA i ≥ 3 måneder. Patienterne blev inkluderet i studiet, hvis alkalisk fosfatase (ALP) var $\geq 1,67$ gange den øvre normalgrænse (ULN), og/eller hvis total-bilirubin (TB) var $> 1 \times$ ULN, men $< 2 \times$ ULN. Patienterne blev randomiseret (1:1:1) til placebo, obeticholsyre 10 mg eller obeticholsyre-titrering (5 mg titreret til 10 mg efter 6 måneder afhængigt af terapeutisk respons/tolerabilitet) én gang dagligt. Størstedelen (93 %) af patienterne fik behandling i kombination med UDCA, og et lille antal patienter (7 %), som ikke kunne tåle UDCA, fik placebo, obeticholsyre (10 mg) eller obeticholsyre-titrering (5 mg til 10 mg) som monoterapi. ALP og total-bilirubin blev evalueret både som kategoriske variabler i det primære sammensatte endepunkt og som kontinuerlige variabler over tid.

Studiepopulationen bestod hovedsageligt af kvinder (91 %) og hvide (94 %). Gennemsnitsalderen var 56 år, og størstedelen af patienterne var under 65 år. Gennemsnitsværdierne for ALP ved *baseline* varierede fra 316 E/l til 327 E/l. Gennemsnitsværdierne for total-bilirubin ved *baseline* varierede fra 10 mikromol/l til 12 mikromol/l på tværs af behandlingsgrupperne med 92 % af patienterne inden for normalområdet.

Behandling med obeticholsyre 10 mg eller obeticholsyre-titrering (5 mg til 10 mg) resulterede i klinisk og statistisk signifikant stigning ($p < 0,0001$) i antallet af patienter, som nåede det primære endepunkt, på alle tidspunkter i studiet (se tabel 2). Der sås respons så tidligt som efter 2 uger, og disse var dosisafhængige (obeticholsyre 5 mg sammenlignet med 10 mg efter 6 måneder, $p = 0,0358$).

Tabel 2. Procentdel af PBC-patienter, der nåede det primære endepunkt^a i måned 6 og måned 12 med eller uden UDCA^b

	Obeticholsyre 10 mg^c (N = 73)	Obeticholsyre- titrering^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Måned 6			
Responders, n (%) Korresponderende 95 % CI	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 12 %
p-værdi ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ikke relevant
Måned 12			
Responders, n (%) Korresponderende 95 % CI	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
p-værdi	< 0,0001	< 0,0001	Ikke relevant
Komponenter i det primære endepunkt^e			
ALP < 1,67 gange ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Fald i ALP på mindst 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Total-bilirubin ≤ 1 gange ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Procentdel af forsøgspersoner, der opnåede et respons, defineret som ALP < 1,67 gange ULN, total-bilirubin inden for normalområdet og et fald i ALP på mindst 15 %. Manglende værdier blev betragtet som non-respons. Fishers eksakte test blev anvendt til at beregne 95 %-konfidensintervallerne (CI).

^b Der var 16 patienter (7 %) i studiet, som var intolerante og ikke fik samtidig UDCA: 6 patienter (8 %) i obeticholsyre 10 mg-armen, 5 patienter (7 %) i obeticholsyre-titreringsarmen og 5 patienter (7 %) i placeboarmen.

^c Patienterne blev randomiseret (1:1:1) til at få obeticholsyre 10 mg én gang dagligt i alle studiets 12 måneder eller obeticholsyre-titrering (5 mg én gang dagligt i de første 6 måneder med mulighed for stigning til 10 mg én gang dagligt i de sidste 6 måneder, hvis patienten tolererede obeticholsyre, men havde ALP ≥ 1,67 gange ULN og/eller total-bilirubin > ULN eller < 15 % reduktion i ALP) eller placebo.

^d Obeticholsyre-titrering og obeticholsyre 10 mg *versus* placebo. P-værdier er beregnet ved hjælp af Cochran-Mantel-Haenszel General Association test stratificeret efter intolerans over for UDCA og ALP > 3 gange ULN og/eller ASAT > 2 gange ULN og/eller total-bilirubin > ULN før behandling.

^e Responsrater blev beregnet på grundlag af analyse af den observerede case (dvs. $[n = \text{observeret responder}]/[N = \text{Intention to treat (ITT)-population}]$). Procentdelen af patienter med værdier for måned 12 er henholdsvis 86 %, 91 % og 96 % for obeticholsyre 10 mg-, obeticholsyre-titrerings- og placeboarmen.

^f Gennemsnitsværdien for total-bilirubin ved *baseline* var 0,65 mg/dl og inden for normalområdet (dvs. ≤ ULN) hos 92 % af de deltagende patienter.

Gennemsnitlig reduktion i ALP

Gennemsnitlige reduktioner i ALP blev observeret så tidligt som i uge 2, og disse blev opretholdt til og med måned 12 for patienter, som fik den samme dosis i 12 måneder. For patienter i obeticholsyre-titreringsarmen, hvor obeticholsyre-dosis øgedes fra 5 mg én gang dagligt til 10 mg én gang dagligt, observeredes der yderligere reduktioner i ALP i måned 12 hos størstedelen af patienterne.

Middelreduktion i gammaglutamyltransferase (GGT)

Middelreduktionen (95 % CI) i GGT var 178 (137; 219) E/l i obeticholsyre 10 mg-armen, 138 (102; 174) E/l i obeticholsyre-titreringsarmen og 8 (-32; 48) E/l i placeboarmen.

Monoterapi

51 PBC-patienter med *baseline*-ALP $\geq 1,67$ gange ULN og/eller total-bilirubin $>$ ULN blev evalueret for biokemisk respons på obeticholsyre som monoterapi (24 patienter fik obeticholsyre 10 mg én gang dagligt, og 27 patienter fik placebo) i en puljet analyse af data fra det randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede 12-måneders fase III-studie (POISE) og fra et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret 3-måneders studie. I måned 3 opnåede 9 (38 %) obeticholsyre-behandlede patienter et respons i forhold til det sammensatte endepunkt sammenlignet med 1 (4 %) placebobehandlet patient. Den gennemsnitlige reduktion (95 % CI) i ALP hos obeticholsyre-behandlede patienter var 246 (165; 327) E/l sammenlignet med en stigning på 17 (-7; 42) E/l hos de placebobehandlede patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ocaliva i alle undergrupper af den pædiatriske population med PBC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Obeticholsyre absorberes med maksimal plasmakoncentration (C_{max}) efter en mediantid (t_{max}) på cirka 2 timer. Indgivelse sammen med mad ændrer ikke absorptionsfraktionen af obeticholsyre.

Fordeling

Obeticholsyre og dets konjugater bindes mere end 99 % til humant plasmaprotein. Fordelingsvolumenet for obeticholsyre er 618 l. Fordelingsvolumenerne for glyko- og tauro-obeticholsyre er ikke fastlagt.

Biotransformation

Obeticholsyre konjugeres med glycin eller taurin i leveren og udskilles i galden. Disse glycin- og taurin-konjugater af obeticholsyre absorberes i tyndtarmen med efterfølgende enterohepatisk recirkulation. Konjugaterne kan dekonjugeres i ileum og colon ved hjælp af tarmfloraen, hvorefter de konverteres til obeticholsyre, som kan reabsorberes eller udskilles i fæces, der er den vigtigste eliminationsvej.

Efter daglig administration af obeticholsyre var der en akkumulation af glycin- og taurin-konjugaterne af obeticholsyre, som har *in vitro* farmakologisk aktivitet svarende til moderstoffet. Metabolit/moderstof-ratioerne for glycin- og taurin-konjugater af obeticholsyre var henholdsvis 13,8 og 12,3 efter daglig administration. Der dannes en tredje obeticholsyre-metabolit, 3-glukuronid, men den anses for at have minimal farmakologisk aktivitet.

Elimination

Efter administration af radioaktivt mærket obeticholsyre udskilles mere end 87 % i fæces. Mindre end 3 % udskilles i urinen.

Dosis-tid-proportionalitet

Efter administration af 5, 10 og 25 mg én gang dagligt i 14 dage øgedes den systemiske eksponering for obeticholsyre proportionalt med dosis. Eksponeringen for glyko- og tauro-obeticholsyre samt total-obeticholsyre øges mere end proportionalt med dosis.

Særlige populationer

Aldre

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data fra ældre patienter (≥ 65 år). En farmakokinetisk populationsanalyse udviklet på grundlag af data fra patienter i alderen op til 65 år indikerede, at alder ikke kan forventes at påvirke obeticholsyre-clearance fra cirkulationen i signifikant grad.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med obeticholsyre hos patienter under 18 år.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse indikerede, at køn ikke påvirker obeticholsyres farmakokinetik.

Race

En populationsfarmakokinetisk analyse indikerede, at race ikke kan forventes at påvirke obeticholsyres farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

I et separat farmakokinetisk enkeltdosisstudie til undersøgelse af 25 mg obeticholsyre øgedes plasmaeksposeringen for obeticholsyre og dets konjugater med ca. 1,4-1,6 gange hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (MDRD-eGFR ≥ 60 og < 90 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat nyrefunktion (MDRD-eGFR ≥ 30 og < 60 ml/min/1,73 m²) og svært nedsat nyrefunktion (MDRD-eGFR ≥ 15 og < 30 ml/min/1,73 m²) sammenholdt med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease* (modifieret kost ved nyresygdom)). Denne beskedne stigning vurderes ikke at være klinisk relevant.

Nedsat leverfunktion

Obeticholsyre metaboliseres i leveren og tarmene. Den systemiske eksponering for obeticholsyre, dets aktive konjugater og endogene galdezyrer er øget hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh B og C) i forhold til raske kontrolpersoner (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Indvirkningen af let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) på obeticholsyres farmakokinetik var ubetydelig, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Efter administration af en enkelt dosis på 10 mg obeticholsyre steg middel-AUC for total-obeticholsyre (summen af obeticholsyre og dets to aktive konjugater) henholdsvis 1,13, 4 og 17 gange hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A, B og C) sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Oral administration af obeticholsyre over NOAEL til mus, rotter og hunde i pivotale studier, der undersøgte toksicitet efter gentagne doser, resulterede primært i virkninger på det hepatobiliære system. Disse omfattede øget levervægt, ændringer i kemiske parametre i serum (ALAT, ASAT, LDH, ALP, GGT og/eller bilirubin) samt makroskopiske/mikroskopiske ændringer. Alle ændringer var reversible efter seponering, og de er konsistente med og prædiktive for den dosisbegrænsende toksicitet hos mennesker (systemisk eksponering ved NOAEL var 1,4 til 19 gange højere end den, der sås ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker). I et præ- og postnatalt toksicitetsstudie hos rotter fandtes tauro-konjugatet af obeticholsyre hos diende rotteunger, hvor moderdyret havde fået obeticholsyre.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumstivelsesglycolat (Type A)
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talcum (E 553b)
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret polypropylenlåg og forsegling af aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 30 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. december 2016

Dato for seneste fornyelse: 9. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Interventionsstudie 747-302</p> <p>Beskrivelse: Med henblik på at bekræfte Ocalivas virkning og sikkerhed skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne – baseret på kliniske endepunkter – af studie 747-302, et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret multicenter-verifikationsstudie, der undersøger den kliniske fordel forbundet med Ocaliva-behandling hos patienter, som enten ikke responderer på eller ikke tåler UDCA-behandling .</p> <p>Rationale: At undersøge virkningen af obeticholsyre hos patienter med PBC på grundlag af kliniske resultater</p>	Endelig rapport: 2023
<p>Interventionsstudie 747-401</p> <p>Beskrivelse: Med henblik på at bekræfte Ocalivas virkning og sikkerhed skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af studie 747-401, et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie til evaluering af Ocalivas virkning, sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med PBC og moderat til svært nedsat leverfunktion.</p> <p>Rationale: At undersøge usikkerhedsfaktorerne forbundet med manglende data i en population med mere fremskreden leversygdom</p>	Endelig rapport: 2023

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter
obeticholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg obeticholsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ocaliva 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter
obeticholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg obeticholsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter
obeticholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg obeticholsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ocaliva 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET 10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter
obeticholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg obeticholsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter obeticholsyre

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ocaliva
3. Sådan skal du tage Ocaliva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ocaliva indeholder det aktive stof obeticholsyre, en såkaldt farnesoid X-receptor (FXR)-agonist, som får din lever til at fungere bedre ved at reducere produktion og ophobning af galde i leveren, og som også formindsker betændelseslignende reaktioner (inflammation).

Dette lægemiddel bruges til at behandle voksne patienter med en type leversygdom, der kaldes primær biliær kolangitis, enten alene eller sammen med et andet lægemiddel, der hedder ursodeoxycholsyre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ocaliva

Tag ikke Ocaliva

- hvis du er allergisk over for obeticholsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du har primær biliær kolangitis med skrumpelever med symptomer som f.eks. væske i bughulen eller forvirring (dekompenseret skrumpelever).
- hvis du har en fuldstændig blokering i galdevejene (leveren, galdeblæren og galdegangene).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ocaliva.

Din læge kan være nødt til at afbryde eller stoppe behandlingen med Ocaliva, hvis din leverfunktion forværres. Din læge vil tage blodprøver for at overvåge, hvordan din lever fungerer, når du starter behandlingen, og jævnligt derefter.

Ved behandling med Ocaliva kan der opstå kløe, som kan udvikle sig til svær kløe (intens kløe eller kløe over store dele af kroppen). Lægen kan ordinere andre lægemidler til behandling af kløe eller justere din Ocaliva-dosis. Tal med lægen, hvis du får kløe, som du har svært ved at udholde.

Børn og unge

Denne medicin er ikke beregnet til brug hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Ocaliva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du skal især fortælle lægen, hvis du tager såkaldte galdesyrebindende resiner (colestyramin, colestipol, colesevelam), som bruges til at sænke kolesterolindholdet i blodet, da de kan nedsætte virkningen af Ocaliva. Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tage Ocaliva mindst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer efter, at du tager det galdesyrebindende resin, så der er så lang tid som muligt imellem.

Niveauerne af visse lægemidler, fx theofyllin (anvendes til behandling af åndedrætsbesvær) eller tizanidin (et lægemiddel til behandling af muskelstivhed og nedsat muskelbevægelighed), kan stige og skal overvåges af lægen, så længe du tager Ocaliva. Lægen vil muligvis overvåge dit blods evne til at størkne, hvis du også tager lægemidler som fx warfarin (blodfortyndende medicin).

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring med anvendelse af Ocaliva i forbindelse med graviditet. For en sikkerheds skyld må du ikke tage Ocaliva, hvis du er gravid.

Amning

Det vides ikke, om lægemidlet udskilles i mælken. Du og din læge skal sammen beslutte, om du skal fortsætte med at amme, eller om du skal ophøre/lade være med at tage Ocaliva, idet der tages hensyn for fordelene ved amning for dit barn i forhold til de behandlingsmæssige fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad din evne til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ocaliva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Ocaliva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Inden behandling med Ocaliva igangsættes, skal lægen kende din leverstatus. Hvis du har primær biliær kolangitis med skrumpelever med symptomer som f.eks. væske i bughulen eller forvirring (dekompenseret skrumpelever), eller hvis du har komplet blokering af galdevejene (lever, galdeblære og galdegange), skal dette fastslås (se afsnit 2, Tag ikke Ocaliva, Advarsler og forsigtighedsregler).

Den anbefalede startdosis er én filmovertrukket 5 mg-tablet én gang dagligt.

Lægen kan justere din dosis efter vurdering af din leverfunktion, eller hvis du får kløe, som du har svært ved at udholde.

Afhængigt af, hvordan din krop reagerer efter 6 måneder, vil lægen måske øge din dosis til 10 mg én gang dagligt. Lægen vil drøfte en eventuel ændring af dosis med dig.

Du kan tage Ocaliva med eller uden mad. Hvis du tager galdesyrebindende resiner, skal du tage dette lægemiddel mindst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer efter det galdesyrebindende resin (se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med Ocaliva").

Hvis du har taget for meget Ocaliva

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, kan du opleve kløe eller leverrelaterede bivirkninger som fx gulfarvning af huden. Kontakt straks en læge eller tag på skadestuen.

Hvis du har glemt at tage Ocaliva

Spring den glemte dosis over, og tag den næste dosis på det tidspunkt, hvor du normalt skal tage den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Ocaliva

Du skal fortsætte med at tage Ocaliva, så længe lægen har sagt, at du skal. Hold ikke op med at tage lægemidlet uden først at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever hudkløe, eller hvis kløen forværres, mens du tager dette lægemiddel. Hudkløe er en meget almindelig bivirkning (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer), og den opstår som regel inden for den første måned af behandlingen med Ocaliva. Normalt bliver sværhedsgraden mindre med tiden.

Andre mulige bivirkninger kan være:

Meget almindelige bivirkninger

- Mavesmerter
- Træthed

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Unormalt niveau af skjoldbruskkirtelhormon
- Svimmelhed
- Hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (hjertebanken)
- Smerter i munden og svælget
- Forstoppelse
- Kløende, tør og/eller rød hud (eksem)
- Udslæt
- Smerter i leddene
- Hævede hænder og fødder
- Feber

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføringen af Ocaliva, men hyppigheden kendes ikke:

- Leversvigt
- Forhøjet bilirubin (ses i blodprøve)
- Gulfarvning af øjne eller hud (gulsot)
- Ardannelse i leveren (skrumpelever)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ocaliva indeholder:

- Aktivt stof: obeticholsyre.
 - Ocaliva 5 mg filmovertrukne tabletter: 1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg obeticholsyre.
 - Ocaliva 10 mg filmovertrukne tabletter: 1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg obeticholsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), natriumstivelsesglycolat (Type A) (se afsnit 2 "Ocaliva indeholder natrium"), magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol (E 1203), titandioxid (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talcum (E 553b), gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Ocaliva 5 mg er en gul rund filmovertrukket tablet på 8 mm, mærket med "INT" på den ene side og "5" på den anden side.
- Ocaliva 10 mg er en gul trekantet filmovertrukket tablet på 8 mm × 7 mm, mærket med "INT" på den ene side og "10" på den anden side.

Pakningsstørrelser

1 beholder med 30 eller 100 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co.Louth
A91 P9KD
Irland

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France
Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

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

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Advanz Pharma Österreich
GmbH
Tel: +43 800 298 022

España

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

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

Polska

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

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +43 800 298 022

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Avstrija
Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.