

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, 8 mm × 7 mm:n kokoinen kolmikulmainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”INT” ja vastakkaisella puolella ”10”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ocaliva on tarkoitettu primaarisen biliaarisen kolangiitin (PBC) hoitoon yhdessä ursodeoksikoolihapon (UDCA) kanssa aikuisille, joiden vaste UDCA:lle ei ole riittävä, tai yksilääkehoitona aikuisille, jotka eivät siedä UDCA:ta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaan maksan toiminnan tila on selvitettävä ennen obetikoolihappohoidon aloittamista. Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla dekompensoitunut kirroosi (mukaan lukien Child-Pugh-luokka B tai C) tai ollut aiemmin dekompensoitotapahtuma, sillä obetikoolihappo on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Obetikoolihapon aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 6 kuukauden ajan. Jos alkalisin fosfataasi (AFOS) ja/tai kokonaisbilirubiinin pitoisuus ei ole pienentynyt riittävästi ensimmäisten 6 kuukauden jälkeen ja potilas sietää obetikoolihappoa, annos suurennetaan maksimiannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa.

Obetikoolihappoa saavien potilaiden samanaikaista UDCA-annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Voimakkaan kutinan hoito ja annosmuutokset

Hoitostrategioita ovat sappihappoja sitovien resiniinien tai antihistamiinien lisääminen hoitoon.

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

- Obetikoolihapon annosta voidaan pienentää:
  - 5 mg:aan joka toinen vuorokausi, jos potilas ei siedä 5 mg:n annosta kerran vuorokaudessa
  - 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilas ei siedä 10 mg:n annosta kerran vuorokaudessa
- Obetikoolihapon käyttö voidaan keskeyttää väliaikaisesti enintään 2 viikon ajaksi, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienempää annosta käyttäen.
- Annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa siedettävyyden mukaan optimaalisen vasteen saavuttamiseksi.

Obetikoolihappohoidon lopettamista voidaan harkita, jos potilaalla on jatkuvaa sietämätöntä kutinaa.

#### Sappihappoja sitovat resiniitit

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

#### Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, väliin jäänyt annos on jätettävä kokonaan ottamatta ja normaaliin aikatauluun on palattava seuraavan annoksen kohdalla. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Obetikoolihappo on vasta-aiheista potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi (esim. Child-Pugh-luokka B tai C) tai joilla on aiemmin ollut dekompensoitunut tapaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Pediatriiset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää obetikoolihappoa pediatriisille potilaille PBC:n hoitoon.

#### Antotapa

Tabletti otetaan suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Potilaat, joilla on dekompensoitunut kirroosi (esim. Child-Pugh-luokka B tai C) tai joilla on aiemmin ollut dekompensoitunut tapaus (ks. kohta 4.4)
- Potilaat, joilla on täydellinen sappitietukos.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Maksaan liittyvät haittatapahtumat

Maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan tai maksansiirtoon, on raportoitu obetikoalihappohoitoa saaneilla PBC-potilailla, joilla on ollut joko kompensoitunut tai dekompensoitunut kirroosi.

Osa näistä tapauksista esiintyi dekompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin suuremmalla kuin tälle potilasryhmälle suositellulla annoksella. Maksan dekompensoitua ja vajaatoimintaa on kuitenkin raportoitu dekompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla myös silloin, kun he ovat käyttäneet suositeltua annosta.

Obetikoalihappoa käyttävillä potilailla on todettu alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen suurentumista. Lisäksi on havaittu maksan dekompensoitua kliinisiä löydöksiä ja oireita. Nämä tapahtumat ovat ilmaantuneet jo ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksaan liittyviä haittatapahtumia on todettu ensisijaisesti suositeltua maksimiannosta (10 mg kerran vuorokaudessa) suuremmilla annoksilla (ks. kohta 4.9).

Kaikkia potilaita pitää seurata säännöllisesti PBC:n etenemisen, mukaan lukien maksaan liittyvien haittavaikutusten, varalta laboratoriotestien ja kliinisten tutkimusten avulla, jotta voidaan arvioida, onko obetikoalihappohoito tarpeen lopettaa. Potilaita, joilla on lisääntynyt maksan dekompensoitua riski, mukaan lukien potilaat, joiden bilirubiinipitoisuus on koholla, joilla on merkkejä portahypertensiosta (esim. askites, mahan ja ruokatorven varikosit, jatkuva trombosytopenia) tai joilla on samanaikainen maksasairaus (esim. autoimmuunihepatiitti, alkoholiperäinen maksasairaus) ja/tai hoidon aikana puhkeava vaikea sairaus, pitää seurata tarkoin, jotta voidaan arvioida, onko obetikoalihappohoito tarpeen lopettaa.

Obetikoalihappohoito on lopetettava pysyvästi, jos laboratoriotestit tai kliiniset merkit osoittavat potilaalla olevan maksan dekompensoitua (esim. askites, ikterus, variksvuoto, maksaenkefalopatia), myös potilaan Child-Pugh-luokan edetessä luokkaan B tai C (ks. kohta 4.3).

Obetikoalihappohoito on keskeytettävä hoidon aikana puhkeavan vaikean sairauden ajaksi tai jos potilaalla esiintyy kliinisesti merkittäviä maksaan liittyviä haittavaikutuksia, ja potilaan maksan toimintaa pitää seurata. Tällaisten oireiden hävittyä, jos maksan dekompensoitua ei laboratoriotestien tai kliinisten merkkien perusteella ole näyttöä, on arvioitava obetikoalihappohoidon jatkamisen mahdolliset riskit ja hyödyt.

## Voimakas kutina

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

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus obetikoolihappoon

#### *Sappihappoja sitovat resiniitit*

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

### Obetikoolihapon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

#### *Varfariini*

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

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja obetikoolihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Ocaliva-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö obetikoolihappo ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeiden tulosten ja farmakologisen vaikutuksen perusteella obetikoolihapon ei odoteta vaikuttavan imetykseen tai imeväisen kasvuun tai kehitykseen (ks. kohta 5.3). On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ocaliva-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoja saatavissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ocaliva-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kutina (63 %) ja väsymys (22 %). Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli kutina. Kutinaa esiintyi pääosin hoidon ensimmäisen kuukauden aikana, ja se parani yleensä ajan myötä annostelun jatkuessa.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Obetikoolihapon käyttöön liittyvät ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan (ks. taulukko 2). Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### **Taulukko 1. Haittavaikutusten yleisyys potilailla, joilla on PBC**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Tuntematon</b>
Umpieritys		Kilpirauhasen poikkeava toiminta	
Hermosto		Huimaus	
Sydän		Sydämentykytys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Suunielun kipu	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ja -vaivat	Ummetus	
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta, bilirubiini-pitoisuuden suureneminen, ikterus, maksakirroosi
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Ekseema, ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Perifeerinen turvotus, kuume	

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Hoidon keskeyttäminen

Haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen 1 %:lla (kutina) obetikoolihapon annostitusryhmän potilaista ja 11 %:lla (kutina ja väsymys) obetikoolihappo 10 mg -ryhmän potilaista.

## Kutina

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

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

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Suurin yksittäinen obetikoolihappoannos terveillä vapaaehtoisilla on ollut 500 mg. Toistuvia 250 mg:n annoksia on annettu 12 peräkkäisen päivän ajan, jolloin joillakin tutkittavilla on todettu kutinaa ja maksan transaminaasiarvojen ohimenevää kohoamista. Kliinisissä tutkimuksissa niillä primaarista biliarista kirroosia sairastavilla potilailla, jotka saivat obetikoolihappoa 25 mg kerran vuorokaudessa (suositeltua annosta 2,5 kertaa suurempi annos) tai 50 mg kerran vuorokaudessa (suositeltua annosta 5 kertaa suurempi annos), esiintyi annosriippuvaista maksaan liittyvien haittavaikutusten (esim. askites, primaarisen biliarisen kirroosin lehdus, ikteruksen puhkeaminen) lisääntymistä ja transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoamista (jopa yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajaa [ULN] suuremmaksi). Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin ja tukihoitoa tulee antaa tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 kuukauden rinnakkaisryhmätutkimuksessa (POISE) arvioitiin obetikoolihapon tehoa ja turvallisuutta 216 potilaalla, joilla oli primaarinen biliarinen kirroosi ja jotka olivat käyttäneet

ursodeoksikoolihappoa (UDCA) vähintään 12 kuukautta (vakaa annos  $\geq 3$  kuukauden ajan) tai jotka eivät sietäneet UDCA:ta eivätkä olleet saaneet UDCA:ta  $\geq 3$  kuukauden aikana. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos alkalinen fosfataasi (AFOS) oli vähintään 1,67 kertaa normaaliarvojen yläraja (ULN) tai jos kokonaisbilirubiini oli suurempi kuin  $1 \times$  ULN mutta pienempi kuin  $2 \times$  ULN. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan kerran vuorokaudessa lumelääkettä tai obetikoolihappoa 10 mg tai osallistumaan obetikoolihapon annostitruukseen (5 mg titrattuna 10 mg:aan 6 kuukauden kohdalla hoitovasteen ja siedettävyyden mukaan). Suurin osa (93 %) potilaista sai hoidon yhdessä UDCA:n kanssa. Pieni osa (7 %) potilaista ei sietänyt UDCA:ta, ja he saivat lumelääkettä tai obetikoolihappoa (10 mg) tai osallistuivat obetikoolihapon annostitruukseen (5 mg titrattuna 10 mg:aan) monoterapiana. AFOS ja kokonaisbilirubiini arvioitiin ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman luokkamuuttujina sekä jatkuvina muuttujina ajan suhteen.

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

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

**Taulukko 2. Niiden PBC sairastavien potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman<sup>a</sup> kuukauteen 6 ja 12 mennessä (UDCA:n kanssa tai ilman sitä)<sup>b</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Tutkimuksessa oli 16 potilasta (7 %), jotka eivät sietäneet UDCA:ta ja joille sitä ei annettu samanaikaisesti: 6 potilasta (8 %) obetikoolihappo 10 mg -ryhmässä, 5 potilasta (7 %) obetikoolihapon annostitusryhmässä ja 5 potilasta (7 %) lumelääkeryhmässä.

<sup>c</sup> Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan obetikoolihappoa 10 mg kerran vuorokaudessa koko tutkimuksen 12 kuukauden ajan tai osallistumaan obetikoolihapon annostitruukseen (5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 6 kuukauden ajan, minkä jälkeen annos voitiin nostaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa viimeisten



6 kuukauden ajaksi, jos potilas sieti obetikoolihappoa mutta hänen AFOS-arvonsa oli vähintään 1,67 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini oli suurempi kuin ULN tai AFOS:n pientyminen oli alle 15 %) tai saamaan lumelääkettä.

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

<sup>e</sup> Vaste prosentit laskettiin havaittujen tapausten analyysillä (eli  $[n = \text{havaittu vasteen saanut}]/[N = \text{”Intention-to-Treat” (ITT) -populaatio}]$ ); potilaiden kuukauden 12 prosenttiarvot olivat 86 % obetikoolihappo 10 mg -ryhmässä, 91 % obetikoolihapon annostitusryhmässä ja 96 % lumelääkeryhmässä.

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

### AFOS-arvon pientyminen keskimäärin

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

### Gammaglutamyylitransferaasi-arvon (GGT) pientyminen

GGT:n pientyminen oli keskimäärin (95 %:n luottamusväli) 178 (137, 219) U/l obetikoolihappo 10 mg -ryhmässä, 138 (102, 174) U/l obetikoolihapon annostitusryhmässä ja 8 (–32, 48) U/l lumelääkeryhmässä.

### Monoterapia

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

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ocaliva-valmisteen käytöstä primaarisen biliaarisen sappikirroosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

## Jakautuminen

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

## Biotransformaatio

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

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

## Eliminaatio

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

## Annos- ja aikariippuvuus

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

## Erityiset potilasryhmät

### Iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

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

### Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli ei vaikuta obetikoolihapon farmakokinetiikkaan.

### Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan rodulla ei odoteta olevan vaikutusta obetikoolihapon farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annoksen farmakokinetiikkaa koskeneessa tutkimuksessa käytettiin 25 mg:n obetikoolihappoannoksia, ja altistus obetikoolihapolle ja sen konjugaateille suureni plasmassa noin 1,4–1,6-kertaisesti tutkittavilla, joilla oli lievä (MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*] -yhtälöllä laskettu eGFR-arvo  $\geq 60 - < 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), keskivaikea (MDRD-yhtälöllä laskettu eGFR  $\geq 30 - < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai vaikea (MDRD-yhtälöllä laskettu eGFR-arvo  $\geq 15 - < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tätä vähäistä suurenemista ei katsota kliinisesti merkittäväksi.

### Maksan vajaatoiminta

Obetikoolihappo metaboloituu maksassa ja suolistossa. Systeminen altistuminen obetikoolihapolle, sen aktiivisille konjugaateille ja endogeenisille sappihapoille suurenee potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat B ja C), verrattuna terveisiin verrokkeihin (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

## Tabletin päällys

Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu (E 1203)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli (3350) (E 1521)

Talkki (E 553b)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoot: 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. marraskuu 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

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

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

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

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

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

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

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



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
obetikoolihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ocaliva 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
obetikoolihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA 10 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
obetikoolihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ocaliva 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 10 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
obetikoolihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit obetikoolihappo

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

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Ocaliva on ja mihin sitä käytetään

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

Tätä lääkettä käytetään joko yksin tai yhdessä ursodeoksikoolihapon kanssa hoitamaan aikuispotilaiden primaarista biliaarista kolangiittia, joka on maksan sairaus.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ocaliva-valmistetta

##### Älä ota Ocaliva-valmistetta

- jos olet allerginen obetikoolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on primaarinen biliaarinen kolangiitti sekä maksakirroosi, johon liittyy oireita, kuten nesteen kertymistä vatsaonteloon tai sekavuutta (dekompensoitunut maksakirroosi)
- jos sinulla on sappiteiden (maksaa, sappirakko ja sappitiet) täydellinen tukos.

##### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ocaliva-valmistetta.

Lääkärin voi olla tarpeen keskeyttää tai lopettaa Ocaliva-hoito, jos maksasi toiminta heikentyy. Lääkäri ottaa verikokeita seuratakseen maksasi tilannetta, kun aloitat hoidon, ja säännöllisesti siitä lähtien.

Kutinaa voi ilmaantua, kun käytät Ocaliva-valmistetta, ja se voi joskus muuttua vaikea-asteiseksi

(voimakas kutina tai kutina suurella osalla kehoa). Lääkäri voi määrätä muita lääkkeitä kutinan hoitoon tai muuttaa Ocaliva-annostasi. Jos sinulla on kutinaa, jota on vaikea kestää, keskustele siitä lääkärin kanssa.

### **Lapset ja nuoret**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Ocaliva**

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

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

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

### **Raskaus**

Ei ole olemassa tietoja Ocaliva-valmisteen käytöstä raskauden aikana. Varotoimenpiteenä on suositeltavaa olla ottamatta Ocaliva-valmistetta, kun olet raskaana.

### **Imetys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Ocaliva sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Ocaliva-valmistetta otetaan**

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

Maksasi tila pitää selvittää, ennen kuin Ocaliva-hoito aloitetaan. On selvítettävä, onko sinulla primaarinen biliarinen kolangiitti sekä maksakirroosi, johon liittyy oireita, kuten nesteen kertymistä vatsaonteloon tai sekavuutta (dekompensoitunut maksakirroosi), tai sappiteiden (maksa, sappirakko ja sappitiet) täydellinen tukos (ks. kohta 2, Älä ota Ocaliva-valmistetta, Varoitukset ja varotoimet).

Suosittelun aloitusannos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa mukauttaa annostasi maksasi toimintakyvyn perusteella tai jos sinulla esiintyy sietämättömyyttä kutinaa.

Sen mukaan, millainen hoitovasteesi on 6 kuukauden jälkeen, lääkäri voi suurentaa annosta 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Lääkäri keskustele annoksen muuttamisesta kanssasi.

Voit ottaa Ocaliva-valmisteen joko ruoan kanssa tai ilman. Jos otat sappihappoja sitovia resiinejä, ota

tämä lääke vähintään 4–6 tuntia ennen sappihappoja sitovan resiniin ottamista tai vähintään 4–6 tuntia sen jälkeen (ks. kohta ”Muut lääkkeet ja Ocaliva”).

#### **Jos otat enemmän Ocaliva-valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

#### **Jos unohtat ottaa Ocaliva-valmistetta**

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

#### **Jos lopetat Ocaliva-valmisteen otton**

Sinun pitää jatkaa Ocaliva-valmisteen ottamista niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä lopeta lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärin kanssa.

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

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Jos havaitset ihon kutinaa tai kutinan voimistumista tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Yleisesti ottaen ihon kutina on hyvin yleinen haittavaikutus (sitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä), joka alkaa ensimmäisen kuukauden aikana Ocaliva-valmisteen käytön aloittamisesta, ja jonka voimakkuus heikkenee ajan myötä.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla seuraavat:

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

- mahakipu
- väsynyt olo

#### **Yleiset haittavaikutukset (enintään yhdellä potilaalla 10:stä)**

- poikkeavat kilpirauhashormoniarvot
- huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys (sydämentykytys)
- suu- ja kurkkukipu
- ummetus
- kutiseva, kuiva ja/tai punoittava iho (ekseema)
- ihottuma
- nivelkipu
- käsien ja jalkaterien turvotus
- kuume

#### **Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Ocaliva-valmisteen markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintyvyys on tuntematon:

- maksan vajaatoiminta
- bilirubiinipitoisuuden (maksan toimintaa kuvastavan veriarvon) kohoaminen
- silmien ja ihon keltaisuus (ikterus)
- maksan arpeutuminen (kirroosi)

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Ocaliva-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Ocaliva sisältää

- Vaikuttava aine on obetikoolihappo.
  - Ocaliva 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg obetikoolihappoa.
  - Ocaliva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg obetikoolihappoa.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E 460), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohta 2 ”Ocaliva sisältää natriumia”), magnesiumstearaatti.
  - Kalvopäällyste: osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E 1203), titaanidioksidi (E 171), makrogoli (3350) (E 1521), talkki (E 553b), keltainen rautaoksidi (E 172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Ocaliva 5 mg on keltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm. Sen toiselle puolelle on painettu ”INT” ja vastakkaiselle puolelle ”5”.
- Ocaliva 10 mg on keltainen, kolmikulmainen kalvopäällysteinen tabletti (8 mm × 7 mm), jonka toiselle puolelle on painettu ”INT” ja vastakkaiselle puolelle ”10”.

### Pakkauskoot

1 purkki, jossa on 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co.LouthA91 P9KD

Irlanti

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

**Česká republika**

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

Tél/Tel.: +33 176 701 049

**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

**Polska**

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



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**

Intercept Pharma International Ltd.  
Ιρλανδία  
Τηλ: +353 144 75 196

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Lietuva  
Tel: +370 672 12222

**Portugal**

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

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +407 303 522 42

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Avstrija  
Tel: +43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421 902 566 333

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanz Pharma Limited  
Ireland  
Tel: +353 1800 851 119

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.