

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten

Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg obeticholzuur.

Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg obeticholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde tablet van 8 mm met aan de ene zijde 'INT' en aan de andere zijde '5' gegraveerd.

Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten

Gele, driehoekige tablet van 8 mm × 7 mm met aan de ene zijde 'INT' en aan de andere zijde '10' gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ocaliva is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alvorens de behandeling met obeticholzuur in te stellen, moet het stadium van de leverziekte van de patiënt bekend zijn. Voorafgaand aan instelling van de behandeling moet worden vastgesteld of er bij de patiënt sprake is van gedecompenseerde cirrose (inclusief Child-Pugh-klasse B of C) of dat de patiënt ooit een decompenserende gebeurtenis heeft doorgemaakt, omdat obeticholzuur bij deze patiënten gecontra-indiceerd is (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De startdosis van obeticholzuur is 5 mg eenmaal daags gedurende de eerste 6 maanden. Verhoog deze na de eerste 6 maanden tot een maximumdosis van 10 mg eenmaal daags voor patiënten die geen toereikende verlaging in alkalische fosfatase (AF) en/of totaal bilirubine hebben bereikt en die obeticholzuur verdragen.

De dosis van gelijktijdig toegediend UDCA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten die obeticholzuur krijgen.

Behandeling en dosisaanpassing voor ernstige pruritus

Behandelstrategieën bestaan uit het toevoegen van galzuurbindende harsen of antihistaminica.

Voor patiënten die ernstige intolerantie ervaren vanwege pruritus, dient een of meer van de volgende situaties te worden overwogen:

- De dosis obeticholzuur kan worden verlaagd tot:
 - 5 mg om de andere dag, voor patiënten die 5 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
 - 5 mg eenmaal daags, voor patiënten die 10 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
- De dosis obeticholzuur kan tijdelijk gedurende maximaal 2 weken worden onderbroken, waarna de behandeling opnieuw wordt gestart met een verlaagde dosis.
- De dosis kan worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, naargelang dit wordt verdragen, om een optimale respons te bereiken.

Stopzetting van de behandeling met obeticholzuur kan worden overwogen voor patiënten die onverdraagbare pruritus blijven hebben.

Galzuurbindende harsen

Voor patiënten die galzuurbindende harsen innemen, moet obeticholzuur minstens 4 tot 6 uur vóór of 4 tot 6 uur na inname van een galzuurbindende hars, of met een zo groot mogelijke tussenperiode, worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Als een dosis niet is ingenomen, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en het normale schema voor de volgende dosis te worden hervat. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Obeticholzuur is gecontra-indiceerd bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh-klasse B of C) of met een eerder doorgemaakte decompenserende gebeurtenis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens over oudere patiënten. De dosis hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van obeticholzuur bij pediatrische patiënten voor de behandeling van PBC.

Wijze van toediening

De tablet moet oraal met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh-klasse B of C) of met een eerder doorgemaakte decompenserende gebeurtenis (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een complete biliaire obstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hepatische bijwerkingen

Er zijn gevallen van leverfalen gemeld, soms met dodelijke afloop of leidend tot een levertransplantatie, bij behandeling met obeticholzuur van PBC-patiënten met ofwel gecompenseerde of gedecompenseerde cirrose.

Sommige van deze gevallen traden op bij patiënten met gedecompenseerde cirrose wanneer zij werden behandeld met een hogere dan de aanbevolen dosis voor die patiëntenpopulatie; meldingen van gevallen van leverdecompensatie en leverfalen bij patiënten met gedecompenseerde cirrose hielden echter aan, zelfs wanneer zij de aanbevolen dosis kregen.

Verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) zijn waargenomen bij patiënten die obeticholzuur innemen. Klinische klachten en verschijnselen van leverdecompensatie zijn ook waargenomen. Deze voorvallen traden al in de eerste maand van behandeling op. Hepatische bijwerkingen zijn voornamelijk waargenomen bij doses die hoger waren dan de aanbevolen maximumdosis van 10 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.9).

Alle patiënten moeten routinematig op progressie van PBC, waaronder hepatische bijwerkingen, worden gecontroleerd via laboratoriumonderzoek en klinische beoordelingen om te bepalen of stopzetting van de behandeling met obeticholzuur nodig is. Patiënten met verhoogd risico op leverdecompensatie, inclusief degenen met verhoogde bilirubinespiegels, aanwijzingen voor portale hypertensie (bijv. ascites, gastro-oesofageale varices, persisterende trombocytopenie), een gelijktijdig optredende leverziekte (bijv. auto-immunhepatitis, alcoholische leverziekte) en/of een ernstige intercurrente ziekte, moeten nauwlettend worden gecontroleerd om te bepalen of stopzetting van de behandeling met obeticholzuur nodig is.

Behandeling met obeticholzuur van patiënten met klinische of laboratoriumaanwijzingen voor leverdecompensatie (bijv. ascites, icterus, varicesbloeding, hepatische encefalopathie), waaronder progressie tot Child-Pugh-klasse B of C, dient permanent te worden stopgezet (zie rubriek 4.3). Behandeling met obeticholzuur dient onderbroken te worden tijdens een ernstige intercurrente ziekte of bij patiënten die klinisch significante hepatische bijwerkingen krijgen. De leverfunctie van de patiënt moet worden gecontroleerd. Nadat de bijwerkingen verdwenen zijn en mits er geen sprake is van klinische of laboratoriumaanwijzingen voor leverdecompensatie, moet een afweging worden gemaakt van de potentiële risico's en voordelen van opnieuw opstarten van de behandeling met obeticholzuur.

Ernstige pruritus

Ernstige pruritus is gemeld bij 23% van de patiënten van de groep die werd behandeld met 10 mg obeticholzuur, bij 19% van de patiënten in de groep van obeticholzuurtitratie en bij 7 % van de patiënten in de placebogroep. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen van ernstige pruritus was 11, 158 en 75 dagen voor patiënten in de respectievelijk 10 mg obeticholzuur-,

obeticholzuurtitratie- en placebogroep. Behandelstrategieën bestaan uit het toevoegen van galzuurbindende harsen of antihistaminica, dosisverlaging, minder frequente dosering en/of tijdelijke onderbreking van de dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op obeticholzuur

Galzuurbindende harsen

Galzuurbindende harsen, zoals colestyramine, colestipol of colesevelam, adsorberen en verminderen de absorptie van galzuur en kunnen leiden tot een verminderde werkzaamheid van obeticholzuur. Wanneer gelijktijdige galzuurbindende harsen worden toegediend, moet obeticholzuur minstens 4 tot 6 uur vóór of 4 tot 6 uur na inname van een galzuurbindende hars, of met een zo groot mogelijke tussenperiode, worden ingenomen.

Effect van obeticholzuur op andere geneesmiddelen

Warfarine

De *International Normalised Ratio* (INR) is verlaagd na gelijktijdige toediening van warfarine en obeticholzuur. De INR moet worden gecontroleerd en de dosis van warfarine moet, indien nodig, worden aangepast voor handhaving van het beoogde INR-bereik wanneer obeticholzuur en warfarine gelijktijdig worden toegediend.

Interactie met CYP1A2-substraten met smalle therapeutische index

Obeticholzuur kan de blootstelling aan gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die CYP1A2-substraten zijn, verhogen. Therapeutische controle van CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. theofylline en tizanidine) wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van obeticholzuur bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Ocaliva te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of obeticholzuur in de moedermelk wordt uitgescheiden. Op basis van dieronderzoek en de beoogde farmacologie wordt niet verwacht dat obeticholzuur invloed heeft op borstvoeding of op de groei of ontwikkeling van een kind dat borstvoeding krijgt (zie rubriek 5.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ocaliva moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of reproductie (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ocaliva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld, waren pruritus (63%) en vermoeidheid (22%). De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting was pruritus. De meerderheid van de gevallen van pruritus kwam voor in de eerste maand van behandeling en bleek na verloop van tijd te verdwijnen wanneer de dosering werd voortgezet.

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gemeld met obeticholzuur worden per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en per frequentie vermeld in de onderstaande tabel. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen bij PBC-patiënten

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Endocriene aandoeningen		Schildklierfunctie abnormaliteit	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid	
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Orofaryngeale pijn	
Lever- en galaandoeningen			Leverfalen, bloed bilirubine verhoogd, geelzucht, hepatische cirrose
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn en abdominaal ongemak	Constipatie	
Huid- en onderhuidse weefsel aandoeningen	Pruritus	Eczeem, Rash	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Oedeem perifeer, Pyrexie	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stopzetten van de behandeling

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling bedroegen 1% (pruritus) in de obeticholzuur-titratiegroep en 11% (pruritus en vermoeidheid) in de 10 mg obeticholzuurgroep.

Pruritus

Ongeveer 60% van de patiënten had een voorgeschiedenis van pruritus bij inclusie in het fase III-onderzoek. Pruritus die zich voordeed tijdens de behandeling, begon doorgaans in de eerste maand na het instellen van de behandeling.

Ten opzichte van patiënten die startten met 10 mg eenmaal daags in de 10 mg obeticholzuurgroep hadden patiënten in de obeticholzuur-titratiegroep een lagere incidentie van pruritus (respectievelijk 70% en 56%) en een lager stopzettingspercentage vanwege pruritus (respectievelijk 10% en 1%).

De percentages van patiënten bij wie een interventie nodig was (d.w.z. dosisaanpassingen, onderbreking van de behandeling of het instellen van antihistaminica of galzuurbindende harsen) bedroegen 41% in de 10 mg obeticholzuurgroep, 34% in de obeticholzuur-titratiegroep en 19% in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste blootstelling aan een enkele dosis obeticholzuur bij gezonde vrijwilligers was de dosis van 500 mg. Herhaalde doses van 250 mg zijn toegediend gedurende 12 opeenvolgende dagen; sommige personen hadden pruritus en omkeerbare verhogingen van levertransaminase. In de klinische onderzoeken waren er bij PBC-patiënten die 25 mg obeticholzuur eenmaal daags kregen (2,5 maal de hoogste aanbevolen dosis) of 50 mg eenmaal daags (5 maal de hoogste aanbevolen dosis), een dosisafhankelijke toename van de incidentie van hepatische bijwerkingen (bijv. ascites, opflakking van primaire biliaire cholangitis, nieuwe eerste verschijnselen van geelzucht), alsook verhogingen van transaminase en bilirubine (tot meer dan 3 maal de normale bovengrens [ULN]). In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden opgevolgd en moet ondersteunende zorg worden verleend, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapeutica, galzuren en derivaten, ATC-code: A05AA04

Werkingsmechanisme

Obeticholzuur is een selectieve en krachtige agonist voor de farnesoid X-receptor (FXR), een nucleaire receptor die in hoge concentraties tot expressie wordt gebracht in de lever en de darm. Van FXR wordt gedacht dat het een belangrijke regulator is van galzuur, inflammatoire, fibrotische en metabole routes. Door activering van FXR verminderen de intracellulaire concentraties van galzuren in hepatocyten doordat *de novo* synthese van cholesterol wordt onderdrukt alsook doordat het transport van galzuren uit de hepatocyten toeneemt. Deze mechanismen beperken het totale volume van de circulerende galzuurpool terwijl cholereses wordt bevorderd, waardoor blootstelling van de lever aan galzuren wordt verminderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 12 maanden durende studie (POISE) in parallelle groepen evalueerde de veiligheid en werkzaamheid van obeticholzuur bij 216 patiënten met PBC die UDCA innamen gedurende minstens 12 maanden (stabiele dosis gedurende ≥ 3 maanden) of die UDCA niet konden verdragen en geen UDCA hadden gekregen gedurende ≥ 3 maanden. Patiënten werden opgenomen in het onderzoek als het alkalische fosfatase (ALP) hoger was dan of gelijk was aan $1,67 \times$ de normale bovengrens (ULN) en/of als het totaal bilirubine hoger was dan $1 \times$ ULN maar lager dan $2 \times$ ULN. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar eenmaal daags placebo, 10 mg obeticholzuur of obeticholzuurtitratie (5 mg getitreerd naar 10 mg na 6 maanden, afhankelijk van de therapeutische respons/verdraagbaarheid). De meerderheid (93%) van de patiënten kreeg behandeling in combinatie met UDCA en een klein aantal patiënten (7%) die UDCA niet konden verdragen, kreeg placebo, obeticholzuur (10 mg) of obeticholzuurtitratie (5 mg naar 10 mg) als monotherapie. ALP en totaal bilirubine werden geëvalueerd als categorische variabelen in het primaire samengestelde eindpunt, alsook als continue variabelen in de loop van de tijd.

De onderzoekspopulatie bestond voornamelijk uit vrouwen (91%) en blanken (94%). De gemiddelde leeftijd bedroeg 56 jaar, waarbij de meerderheid van de patiënten jonger was dan 65 jaar. De gemiddelde ALP-waarden bij aanvang varieerden van 316 E/l tot 327 E/l. De gemiddelde aanvangswaarden van totaal bilirubine varieerden van 10 micromol/l tot 12 micromol/l voor alle behandelingsgroepen, waarbij 92% van de patiënten binnen het normale bereik viel.

In vergelijking met placebo resulteerde behandeling met 10 mg obeticholzuur of obeticholzuurtitratie (5 mg naar 10 mg) in klinisch en statistisch significante stijgingen ($p < 0,0001$) van het aantal patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten op alle tijdpunten van het onderzoek (zie tabel 2). Responsen kwamen al na 2 weken voor en waren afhankelijk van de dosis (5 mg obeticholzuur vergeleken met 10 mg na 6 maanden; $p = 0,0358$).

Tabel 2. Percentage PBC-patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereiken^a in maand 6 en maand 12 met of zonder UDCA^b

	Obeticholzuur 10 mg (N = 73)	Obeticholzuur- titratie^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Maand 6			
Responders, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Overeenstemmend 95% BI	39%; 62%	23%; 45%	1%; 13%
p-waarde ^d	< 0,0001	< 0,0001	N.v.t.
Maand 12			
Responders, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Overeenstemmend 95% BI	36%; 60%	34%; 58%	4%; 19%
p-waarde	< 0,0001	< 0,0001	N.v.t.
Componenten van primair eindpunt^e			
ALP lager dan $1,67 \times$ ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Daling van ALP met minstens 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Totaal bilirubine lager dan of gelijk aan $1 \times$ ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Percentage personen die een respons bereiken, gedefinieerd als een ALP lager dan $1,67 \times \text{ULN}$, totaal bilirubine binnen het normale bereik en een daling van ALP met minstens 15%. Ontbrekende waarden zijn als non-respons beschouwd. Fishers exacte toets werd gebruikt voor het berekenen van de 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's).

^b In het onderzoek waren er 16 patiënten (7%) die UDCA niet konden verdragen en UDCA niet gelijktijdig kregen: 6 patiënten (8%) in de groep van 10 mg obeticholzuur, 5 patiënten (7%) in de groep van obeticholzuurtitratie en 5 patiënten (7%) in de placebogroep.

^c Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar 10 mg obeticholzuur eenmaal daags gedurende de volledige 12 maanden van het onderzoek, of obeticholzuurtitratie (5 mg eenmaal daags gedurende de eerste 6 maanden, met de optie voor een verhoging tot 10 mg eenmaal daags gedurende de laatste 6 maanden, als de patiënt obeticholzuur kon verdragen maar een ALP had die $1,67 \times \text{ULN}$ of hoger was en/of totaal bilirubine boven de ULN had of een daling van ALP had met minder dan 15%) of placebo.

^d Obeticholzuurtitratie en 10 mg obeticholzuur *versus* placebo. P-waarden zijn verkregen met gebruikmaking van de Cochran-Mantel-Haenszel-test voor algemene associatie, gestratificeerd volgens intolerantie voor UDCA en ALP vóór behandeling hoger dan $3 \times \text{ULN}$ en/of ASAT hoger dan $2 \times \text{ULN}$ en/of totaal bilirubine boven de ULN.

^e Responspercentages zijn berekend op basis van de waargenomen casus analyse (d.w.z. $[\text{n} = \text{waargenomen responder}]/[\text{N} = \text{intentie tot behandelen (ITT)-populatie}]$); het percentage patiënten met maand 12 waarden is 86%, 91 % en 96% voor respectievelijk de 10 mg obeticholzuurgroep, de obeticholzuur-titratiegroep en de placebogroep.

^f De gemiddelde aanvangswaarde voor totaal bilirubine bedroeg 0,65 mg/dl en viel binnen het normale bereik (d.w.z. lager dan of gelijk aan de ULN) bij 92% van de ingeschreven patiënten.

Gemiddelde daling van ALP

Gemiddelde dalingen van ALP werden al in week 2 waargenomen en bleven gehandhaafd tot en met maand 12 voor patiënten die gedurende de volledige 12 maanden dezelfde dosis handhaafden. Voor patiënten in de obeticholzuur-titratiegroep bij wie de dosis obeticholzuur werd verhoogd van 5 mg eenmaal daags naar 10 mg eenmaal daags, werden bij de meerderheid van de patiënten bijkomende dalingen van ALP waargenomen in maand 12.

Gemiddelde daling van gamma-glutamyltransferase (GGT)

De gemiddelde (95% BI) daling van GGT bedroeg 178 (137, 219) E/l in de 10 mg obeticholzuurgroep, 138 (102, 174) E/l in de obeticholzuur-titratiegroep en 8 (32, 48) E/l in de placebogroep.

Monotherapie

Eenenvijftig PBC-patiënten met een ALP-aanvangswaarde die $1,67 \times \text{ULN}$ of hoger was en/of een totaal bilirubine hoger dan ULN werden geëvalueerd voor een biochemische respons op obeticholzuur als monotherapie (24 patiënten kregen 10 mg obeticholzuur eenmaal daags en 27 patiënten kregen placebo) in een gepoolde analyse van gegevens van het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 12 maanden durende fase III-onderzoek (POISE) en van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 3 maanden durend onderzoek. In maand 3 bereikten 9 (38%) met obeticholzuur behandelde patiënten een respons op het samengestelde eindpunt, vergeleken met 1 (4%) met placebo behandelde patiënt. De gemiddelde (95% BI) daling van ALP bij met obeticholzuur behandelde patiënten bedroeg 246 (165, 327) E/l, vergeleken met een stijging met 17 (-7, 42) E/l bij de met placebo behandelde patiënten.

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ocaliva in alle subgroepen van pediatische patiënten met PBC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Obeticholzuur wordt geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties (C_{max}) voorkomen bij een mediane tijd (t_{max}) van ongeveer 2 uur. Gelijktijdige toediening met voedsel wijzigt de mate van absorptie van obeticholzuur niet.

Distributie

Obeticholzuur en zijn conjugaten binden voor meer dan 99% aan humane plasma-eiwitten. Het distributievolume van obeticholzuur bedraagt 618 l. De distributievolumes van glycine- en taurine-gekoppeld obeticholzuur zijn niet bepaald.

Biotransformatie

Obeticholzuur wordt in de lever geconjugeerd met glycine of taurine en uitgescheiden in de gal. Deze glycine- en taurineconjugaten van obeticholzuur worden geabsorbeerd in de dunne darm, hetgeen leidt tot enterohepatische recirculatie. De conjugaten kunnen gedeconjugeerd worden in het ileum en het colon door microbiota in de darm, hetgeen leidt tot conversie tot obeticholzuur dat opnieuw kan worden geabsorbeerd of dat kan worden uitgescheiden in feces, de belangrijkste route voor eliminatie.

Na dagelijkse toediening van obeticholzuur was er ophoping van de glycine- en taurineconjugaten van obeticholzuur die *in vitro* farmacologische werkingen hebben die vergelijkbaar zijn met het moedergeneesmiddel. De verhoudingen van metaboliet-tot-moedergeneesmiddel van de glycine- en taurineconjugaten van obeticholzuur bedroegen na dagelijkse toediening respectievelijk 13,8 en 12,3. Een bijkomende derde metaboliet van obeticholzuur, 3-glucuronide, wordt gevormd maar wordt geacht een minimale farmacologische werking te hebben.

Eliminatie

Na toediening van radiogelabeld obeticholzuur wordt meer dan 87% in feces uitgescheiden. Uitscheiding via de urine bedraagt minder dan 3%.

Dosis/tijd-proportionaliteit

Na toediening van meerdere doses van 5, 10 en 25 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen stegen systemische blootstellingen van obeticholzuur evenredig met de dosis. Blootstellingen van glycine-gekoppeld en taurine-gekoppeld obeticholzuur alsook totaal obeticholzuur stijgen meer dan evenredig met de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over oudere patiënten (≥ 65 jaar). Farmacokinetische analyse van de populatie, gegenereerd met gegevens van patiënten tot 65 jaar oud, duiden erop dat niet verwacht wordt dat leeftijd een significante invloed heeft op de klaring van obeticholzuur uit de bloedsomloop.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met obeticholzuur bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Geslacht

Farmacokinetische analyse van de populatie duidde erop dat geslacht geen invloed heeft op de farmacokinetiek van obeticholzuur.

Ras

Farmacokinetische analyse van de populatie duidde erop dat ras naar verwachting geen invloed heeft op de farmacokinetiek van obeticholzuur.

Nierfunctiestoornis

In een specifiek farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis van 25 mg obeticholzuur waren plasmablootstellingen aan obeticholzuur en zijn conjugaten met ongeveer een factor 1,4 tot 1,6 toegenomen bij proefpersonen met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van de 'Modification of Diet in Renal Disease'-formule [MDRD eGFR] ≥ 60 en < 90 ml/min/1,73 m²), matige (MDRD eGFR ≥ 30 en < 60 ml/min/1,73 m²) en ernstige (MDRD eGFR ≥ 15 en < 30 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze geringe toename wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Leverfunctiestoornis

Obeticholzuur wordt gemetaboliseerd in de lever en de darmen. De systemische blootstelling van obeticholzuur, zijn actieve conjugaten en endogene galzuren is toegenomen bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C), vergeleken met gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

De invloed van een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) op de farmacokinetiek van obeticholzuur was verwaarloosbaar. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis.

Vergeleken met personen met een normale leverfunctie stegen bij personen met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C) de gemiddelde AUC van totaal obeticholzuur, de som van obeticholzuur en zijn twee actieve conjugaten met respectievelijk een factor 1,13, een factor 4 en een factor 17 na toediening van een enkele dosis van 10 mg obeticholzuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en vruchtbaarheid-, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Orale toediening van obeticholzuur die meer bedraagt dan de NOAEL bij muizen, ratten en honden in hoofdonderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering resulteerde voornamelijk in effecten op het hepatobiliaire stelsel. Deze omvatten toegenomen gewicht van de lever, wijzigingen in chemische parameters in serum (ALAT, ASAT, LDH, ALP, GGT en/of bilirubine) en macroscopische/microscopische wijzigingen. Alle veranderingen waren omkeerbaar bij stopzetting van toediening, en stemmen overeen met en voorspellen de dosisbeperkende toxiciteit bij de mens (systemische blootstelling bij NOAEL was tot 24 maal hoger dan die waargenomen bij de aanbevolen maximumdosis voor de mens). In een pre- en postnataal onderzoek naar de toxiciteit bij ratten werd het taurine-gekoppelde conjugaat van obeticholzuur gevonden in jongen die zoogden bij moederdieren die obeticholzuur toegediend kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijn cellulose (E 460)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Poly(vinylalcohol), gedeeltelijk gehydrolyseerd (E 1203)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talk (E 553b)
IJzeroxide geel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een inductieverzegeling van aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten: 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2016

Datum van laatste verlenging: 9 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Interventioneel onderzoek 747-302:</p> <p>Beschrijving: Om de werkzaamheid en veiligheid van Ocaliva te bevestigen moet de vergunninghouder een onderzoek uitvoeren en de resultaten ervan indienen: onderzoek 747-302, een bevestigend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek naar het klinische voordeel van met Ocaliva behandelde patiënten met PBC die ofwel niet reageren op behandeling met UDCA of de behandeling met UDCA niet verdragen, op basis van klinische eindpunten.</p> <p>Principe: onderzoek naar het effect van obeticholzuur op de klinische uitkomsten bij patiënten met PBC</p>	Eindrapport: 2023
<p>Interventioneel onderzoek 747-401:</p> <p>Beschrijving: Om de werkzaamheid en veiligheid van Ocaliva te bevestigen moet de vergunninghouder een onderzoek uitvoeren en de resultaten ervan indienen: onderzoek 747-401, een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van Ocaliva bij patiënten met PBC en matige tot ernstige leverfunctiestoornis.</p> <p>Principe: onderzoek naar de onzekerheden met betrekking tot het ontbreken van gegevens bij een populatie met een meer gevorderde leveraandoening</p>	Eindrapport: 2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten
obeticholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg obeticholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1139/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1139/003 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ocaliva 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten
obeticholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg obeticholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1139/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1139/003 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten
obeticholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg obeticholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1139/002 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1139/004 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ocaliva 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten
obeticholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg obeticholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1139/002 30 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1139/004 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten obeticholzuur

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ocaliva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ocaliva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ocaliva bevat de werkzame stof obeticholzuur (farnesoid X-receptoragonist) die helpt bij het verbeteren van de manier waarop uw lever werkt door het verminderen van de productie en ophoping van gal in de lever en ook door het verminderen van ontstekingen.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een type leveraandoening, primaire biliaire cholangitis genaamd, ofwel alleen of samen met een ander geneesmiddel, ursodeoxycholzuur.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft primaire biliaire cholangitis met levercirrose, met verschijnselen als vocht in de buikholte of verwardheid (gedecompenseerde levercirrose).
- U heeft een complete blokkering van de galwegen (lever, galblaas en galafvoergangen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Het kan zijn dat uw arts Ocaliva moet onderbreken of stopzetten als uw lever slechter gaat werken. Uw arts zal bloedonderzoeken doen om de gezondheid van uw lever te controleren wanneer u begint met de behandeling en daarna op regelmatige tijdstippen.

U kunt jeuk krijgen wanneer u Ocaliva gebruikt. De jeuk kan soms ernstig worden (hevige jeuk of jeuk over een groot deel van uw lichaam). Uw arts kan andere middelen voorschrijven tegen de jeuk of uw dosis Ocaliva verlagen. Als u jeuk krijgt die moeilijk te verdragen is, neem dan contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel dient niet voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Ocaliva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het met name uw arts als u zogenaamde galzuurbindende harsen (colestyramine, colestipol, colesevelam) inneemt die worden gebruikt voor het verlagen van cholesterolwaarden in het bloed, aangezien die het effect van Ocaliva kunnen afzwakken. Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, neem Ocaliva dan minstens 4 tot 6 uur vóór of 4 tot 6 uur na inname van een galzuurbindende hars in, waarbij er zo veel mogelijk tijd tussen moet zitten.

De concentraties van sommige geneesmiddelen, zoals theofylline (een geneesmiddel dat helpt voor de ademhaling) of tizanidine (een geneesmiddel voor het verlichten van de stijfheid en bewegingsbeperking van spieren), kunnen verhoogd zijn en moeten worden gecontroleerd door uw arts tijdens het gebruik van Ocaliva. Het is mogelijk dat uw arts moet controleren hoe goed uw bloed stolt wanneer u geneesmiddelen als warfarine (een geneesmiddel dat uw bloedstroom bevordert) samen met Ocaliva inneemt.

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van Ocaliva tijdens de zwangerschap. Als voorzorgsmaatregel mag u Ocaliva niet innemen als u zwanger bent.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal bepalen of u borstvoeding moet staken of dat u behandeling met Ocaliva moet staken dan wel er niet mee moet beginnen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

Ocaliva bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat de behandeling met Ocaliva wordt gestart, moet de toestand van uw lever bekend zijn. Vastgesteld moet worden of u primaire biliaire cholangitis met levercirrose heeft, met verschijnselen als vocht in de buikholte of verwardheid (gedecompenseerde levercirrose), of een complete blokkering van de galwegen (lever, galblaas en galafvoergangen) (zie rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?', 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

De aanbevolen startdosis is één filmomhulde tablet van 5 mg eenmaal per dag.

Uw arts kan uw dosis aanpassen afhankelijk van uw leverfunctie of als u jeuk ervaart die moeilijk te verdragen is.

Afhankelijk van de respons van uw lichaam na 6 maanden, kan uw arts uw dosis verhogen tot eenmaal daags 10 mg. Uw arts zal iedere wijziging in dosis met u bespreken.

U kunt Ocaliva met of zonder voedsel innemen. Als u galzuurbindende harsen inneemt, neem dan dit geneesmiddel minstens 4 tot 6 uur vóór of minstens 4 tot 6 uur na de galzuurbindende hars in (zie rubriek ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’).

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten inneemt, kunt u last krijgen van jeuk of bijwerkingen die verband houden met de lever, zoals gele verkleuring van de huid. Neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar een ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Sla de vergeten dosis over en neem uw volgende dosis wanneer u die normaal zou innemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet Ocaliva blijven innemen zolang uw arts u dat adviseert. Stop niet met het innemen van het geneesmiddel zonder dat u eerst met uw arts heeft overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of apotheker als u last heeft van jeukende huid (pruritus) of wanneer de jeuk erger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Doorgaans is jeuk een bijwerking die zeer vaak voorkomt (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen) en die voor het eerst optreedt in de eerste maand nadat de behandeling met Ocaliva wordt gestart en die na verloop van tijd minder ernstig wordt.

Andere mogelijke bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- maagpijn
- gevoel van vermoeidheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- onregelmatigheden met het schildklierhormoon
- duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)
- pijn in de mond en keel
- verstopping
- jeukende, droge en/of rode huid (eczeem)
- huiduitslag
- pijn in uw gewrichten
- zwelling in de handen en voeten
- koorts

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De onderstaande bijwerkingen zijn gemeld nadat Ocaliva op de markt is gebracht, maar hoe vaak deze optreden is niet bekend:

- leverfalen
- te veel bilirubine (een afvalstof in het bloed, bepaald met bloedonderzoek naar de leverfunctie)
- gele verkleuring van het oogwit of de huid (geelzucht)
- littekens in de lever (cirrose)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is obeticholzuur.
Ocaliva 5 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 5 mg obeticholzuur.
Ocaliva 10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 10 mg obeticholzuur.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: microkristallijn cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat (type A) (zie rubriek 2 "Ocaliva bevat natrium"), magnesiumstearaat.
 - Filmomhulling: polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E 1203), titaandioxide (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talk (E 553b), ijzeroxide geel (E 172).

Hoe ziet Ocaliva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Ocaliva 5 mg is een gele, ronde, filmomhulde tablet van 8 mm, met 'INT' aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde van de filmomhulde tablet.
- Ocaliva 10 mg is een gele, driehoekige, filmomhulde tablet van 8 mm × 7 mm, met 'INT' aan de ene zijde en '10' aan de andere zijde van de filmomhulde tablet.

Verpakkingsgrootten

1 fles met 30 of 100 filmomhulde tabletten

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

Österreich
Advanz Pharma Österreich GmbH
Tel: +43 800 298 022

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.