

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg obetikolsyre.

Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg obetikolsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul, 8,0 mm rund tablett merket med «INT» på den ene siden og «5» på den andre.

Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul, 8 mm × 7 mm trekantet tablett merket med «INT» på den ene siden og «10» på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ocaliva er indisert for behandling av primær biliær kolangitt (PBC); enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Før oppstart av behandling med obetikolsyre må leverstatus til pasienten være kjent. Før behandlingen starter skal det fastslås om pasienten har dekompensert cirrhose (inkludert Child-Pugh klasse B eller C) eller om pasienten har hatt en tidligere hendelse med dekompensering, ettersom obetikolsyre er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3 og 4.4).

Startdosen for obetikolsyre er 5 mg én gang daglig i de første 6 månedene.

For pasienter som ikke har oppnådd en tilstrekkelig reduksjon av alkalisk fosfatase (ALP) og/eller total bilirubin og som tolererer obetikolsyre etter de første 6 månedene, skal det økes til en maksimal dose på 10 mg én gang daglig.

Ingen dosejustering av samtidig administrert UDCA kreves hos pasienter som får obetikolsyre.

Håndtering og dosejustering ved alvorlig pruritus

Håndteringsstrategier inkluderer tillegg av gallesyrebindende resiner eller antihistaminer.

For pasienter som opplever alvorlig intolerabilitet på grunn av pruritus, skal ett eller flere av det følgende vurderes:

- Dosen med obetikolsyre kan reduseres til:
 - 5 mg annenhver dag for pasienter som er intolerante overfor 5 mg én gang daglig
 - 5 mg én gang daglig for pasienter som er intolerante overfor 10 mg én gang daglig
- Dosen med obetikolsyre kan seponeres midlertidig i opptil 2 uker etterfulgt av ny oppstart med redusert dose.
- Dosen kan økes til 10 mg én gang daglig, hvis det tolereres, for å oppnå optimal respons.

Seponering av behandlingen med obetikolsyre kan vurderes for pasienter som fortsetter å oppleve vedvarende uutholdelig pruritus.

Gallesyrebindende resiner

For pasienter som tar gallesyrebindende resiner, skal obetikolsyre administreres minst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer etter inntak av en gallesyrebindende resin eller med så stort intervall som mulig (se pkt. 4.5).

Glemt dose

Dersom en dose er glemt, skal den glemte dosen hoppes over, og den vanlige planen skal gjenopptas for etterfølgende dose. En dobbel dose skal ikke tas som erstatning for den glemte dosen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Obetikolsyre er kontraindisert hos pasienter med dekompensert cirrhose (f.eks. Child-Pugh klasse B eller C) eller en tidligere hendelse med dekompenisering (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eldre (≥ 65 år)

Det er begrensede data på eldre pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke obetikolsyre i den pediatrike populasjonen i behandling av PBC.

Administrasjonsmåte

Tabletten skal tas peroralt med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

- Pasienter med dekompensert cirrhose (f.eks. Child-Pugh klasse B eller C) eller en tidligere hendelse med dekompensering (se pkt. 4.4).
- Pasienter med fullstendig biliær obstruksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverbivirkninger

Leversvikt, noen ganger dødelig eller som førte til levertransplantasjon, er rapportert med obetikolsyrebehandling hos PBC-pasienter med enten kompensert eller dekompensert cirrhose.

Noen av disse tilfellene oppsto hos pasienter med dekompensert cirrhose da de ble behandlet med en høyere dose enn anbefalt for denne pasientpopulasjonen. Tilfeller med hepatisk dekompensering og leversvikt blir imidlertid fortsatt rapportert hos pasienter med dekompensert cirrhose, selv ved administrering av anbefalt dose.

Økning i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som tar obetikolsyre. Kliniske tegn og symptomer på hepatisk dekompensering har også vært observert. Disse hendelsene har oppstått så tidlig som i løpet av den første behandlingsmåneden. Leverbivirkninger har primært vært observert ved høyere doser enn den maksimale anbefalte dosen på 10 mg én gang daglig (se pkt. 4.9).

Alle pasienter skal overvåkes regelmessig med laboratorietester og kliniske vurderinger for progresjon av PBC, inkludert leverbivirkninger. Dette for å bestemme om seponering av obetikolsyrebehandling er nødvendig. Pasienter med økt risiko for hepatisk dekompensering, inkludert de med økte bilirubinnivåer, indikasjon på portal hypertensjon (f.eks. ascites, gastroøsofageale åreknuter, vedvarende trombocytopeni), samtidig leversykdom (f.eks. autoimmun hepatitt, alkoholisk leversykdom) og/eller alvorlig interkurrent sykdom, skal overvåkes nøye for å bestemme om seponering av obetikolsyrebehandling er nødvendig.

Behandling med obetikolsyre skal seponeres permanent hos pasienter med laboratoriefunn eller kliniske bevis for hepatisk dekompensering (f.eks. ascites, gulsott, variceal blødning, hepatisk encefalopati), inkludert progresjon til Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 4.3).

Behandling med obetikolsyre skal avbrytes og pasientens leverfunksjon overvåkes ved alvorlig interkurrent sykdom eller hos pasienter som opplever klinisk signifikante leverbivirkninger. Etter bedring og hvis det ikke foreligger laboratoriefunn eller kliniske bevis for hepatisk dekompensering, skal potensiell risiko og nytte ved restart av behandling med obetikolsyre vurderes.

Alvorlig pruritus

Alvorlig pruritus ble rapportert hos 23 % av pasientene behandlet med obetikolsyre 10 mg-gruppen, 19 % av pasientene i obetikolsyre-titreringsgruppen, og 7 % av pasientene i placebo-gruppene. Median tid til alvorlig pruritus oppsto var henholdsvis 11, 158 og 75 dager for pasienter som fikk obetikolsyre 10 mg, obetikolsyre-titrering og placebo-gruppen. Håndteringsstrategier inkluderer tilsetning av gallesyrebindende resiner eller antihistaminer, dosereduksjon, redusert dosehyppighet og/eller midlertidig doseringsopphold (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Påvirkning av andre legemidler på obetikolsyre

Gallesyrebindende resiner

Gallesyrebindende resiner som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam adsorberer og reduserer absorpsjon av gallesyre og kan redusere effekten av obetikolsyre. Når gallesyrebindende resiner administreres samtidig, skal obetikolsyre tas minst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer etter inntak av en gallesyrebindende resin eller med så stort intervall som mulig.

Påvirkning av obetikolsyre på andre legemidler

Warfarin

Internasjonal normalisert ratio (INR) reduseres etter samtidig administrering av warfarin og obetikolsyre. INR skal overvåkes og warfarindosen justeres om nødvendig for å opprettholde mål-INR-området når obetikolsyre og warfarin administreres samtidig.

Interaksjon med CYP1A2-substrater med smal terapeutisk indeks

Obetikolsyre kan øke eksponeringen for samtidig administrerte legemidler som er CYP1A2-substrater. Terapeutisk overvåking av CYP1A2-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. teofyllin og tizanidin) anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av obetikolsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Ocaliva under graviditet.

Amming

Det er ukjent om obetikolsyre blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Basert på dyrestudier og kjent farmakologi er det ikke forventet at obetikolsyre forstyrrer amming eller veksten eller utviklingen til et barn som ammes (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ocaliva skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig hos mennesker. Studier på dyr indikerer ingen direkte eller indirekte effekter på fertilitet eller reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ocaliva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var pruritus (63 %) og fatigue (22 %). Den vanligste bivirkningen som førte til seponering, var pruritus. De fleste tilfellene av pruritus oppsto i løpet av den første måneden med behandling, og gikk stort sett over etter hvert ved fortsatt bruk.

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert med obetikolsyre, er listet opp i tabellen nedenfor etter MedDRAs organklasser og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkningsfrekvens hos PBC-pasienter

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent frekvens
Endokrine sykdommer		Unormal funksjon i skjoldbruskkjertelen	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Orofaryngeal smerte	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter og ubehag	Forstoppelse	
Sykdommer i lever og galleveier			<u>Leversvikt, økning av bilirubin i blodet, gulsott, levercirrhose</u>
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Eksem, utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Perifert ødem, pyreksi	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering av behandlingen

Bivirkninger som førte til seponering av behandlingen, var 1 % (pruritus) i obetikolsyre-titreringsgruppen og 11 % (pruritus og fatigue) i obetikolsyre 10 mg-gruppen.

Pruritus

Ca. 60 % av pasientene hadde pruritus i anamnesen ved registrering i fase III-studien. Behandlingsrelatert pruritus startet generelt i løpet av den første måneden etter behandlingsoppstart.

Sammenlignet med pasienter som startet med 10 mg én gang daglig i obetikolsyre 10 mg-gruppen, hadde pasienter i obetikolsyre-titreringsgruppen lavere forekomst av pruritus (henholdsvis 70 % og 56 %) og en lavere seponeringshyppighet grunnet pruritus (henholdsvis 10 % og 1 %).

Prosentandelen av pasienter som krevde intervensjoner (dvs. dosejusteringer, behandlingsavbrudd eller oppstart av antihistaminer eller gallesyrebindende resiner), var 41 % i obetikolsyre 10 mg-gruppen, 34 % i obetikolsyre-titreringsgruppen og 19 % i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste enkeltdoseeksponeringen for obetikolsyre hos friske, voksne frivillige har vært 500 mg. Gjentatte doser med 250 mg har vært administrert i 12 etterfølgende dager, og noen forsøkspersoner opplevde pruritus og reversibel økning i levertransaminaser. I de kliniske studiene opplevde PBC-pasienter som fikk obetikolsyre 25 mg én gang daglig (2,5 ganger den høyeste anbefalte dosen) eller 50 mg én gang daglig (5 ganger den høyeste anbefalte dosen), en doseavhengig økning i forekomsten av leverbivirkninger (f.eks. ascites, oppblussing av primær biliær kolangitt, nytt utbrudd av gulsott), samt økning i transaminaser og bilirubin (opptil mer enn 3 ganger den øvre normalverdien [ULN]). Ved overdose skal pasienten overvåkes nøye og støttende behandling gis etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, gallesyrer og derivater, ATC-kode: A05A A04

Virkningsmekanisme

Obetikolsyre er en selektiv og potent agonist for farnesoid X-reseptoren (FXR), en nukleær reseptor som uttrykkes ved høye nivåer i leveren og tarmen. FXR antas å være en viktig regulator av gallesyrebaner og inflammatoriske, fibrotiske og metabolske baner. FXR-aktivering reduserer de intracellulære hepatocyt-konsentrasjonene av gallesyre ved å undertrykke *de novo*-syntese fra kolesterol, samt ved å øke transporten av gallesyre ut av hepatocytene. Disse mekanismene begrenser den totale mengden sirkulerende gallesyre samtidig som de fremmer kolerese. Dermed reduseres leverens eksponering for gallesyre.

Klinisk effekt og sikkerhet

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe, 12-måneders fase III-studie (POISE) evaluerte sikkerheten og effekten av obetikolsyre hos 216 pasienter som tok UDCA i minst 12 måneder (stabil dose i ≥ 3 måneder) eller som ikke tolererte UDCA og ikke fikk UDCA i ≥ 3 måneder. Pasienter ble inkludert i studien hvis den alkaliske fosfatasen (ALP) var høyere enn eller lik 1,67 ganger øvre normalgrense (ULN) og/eller hvis totalt bilirubin var høyere enn $1 \times$ ULN, men mindre enn $2 \times$ ULN. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å motta placebo, obetikolsyre 10 mg eller obetikolsyre-titrering (5 mg titrert til 10 mg ved 6 måneder, avhengig av terapeutisk respons/tolerabilitet) én gang daglig. Flertallet (93 %) av pasientene mottok behandling i kombinasjon med UDCA, og et lite antall pasienter (7 %) som ikke tolererte UDCA, fikk placebo, obetikolsyre (10 mg) eller obetikolsyre-titrering (5 mg til 10 mg) som monoterapi. ALP og totalt bilirubin ble vurdert som kategoriske variabler i det primære sammensatte endepunktet, samt kontinuerlige variabler over tid.

Studiepopulasjonen var overveiende kvinnelig (91 %) og hvit (94 %). Gjennomsnittsalderen var 56 år, og majoriteten av pasienter var yngre enn 65 år. Gjennomsnittlige ALP-verdier ved baseline var fra 316 U/l til 327 U/l. Gjennomsnittlige verdier for totalt bilirubin ved baseline var fra 10 mikromol/l til 12 mikromol/l for alle behandlingsgrupper, med 92 % av pasientene innenfor normalområdet.

Behandling med obetikolsyre 10 mg eller obetikolsyre-titrering (5 mg til 10 mg) førte til klinisk og statistisk signifikante økninger ($p < 0,0001$) i forhold til placebo, i antall pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet på alle studietidspunkt (se tabell 2). Responsene oppsto så tidlig som etter 2 uker og var doseavhengig (obetikolsyre 5 mg sammenlignet med 10 mg ved 6 måneder, $p = 0,0358$).

Tabell 2. Prosentandel av PBC-pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet^a ved måned 6 og måned 12 med eller uten UDCA^b

	Obetikolsyre 10 mg (N = 73)	Obetikolsyre- titrering^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Måned 6			
Respondenter, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Tilsvarende 95 % KI	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p-verdi ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ikke aktuelt
Måned 12			
Respondenter, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Tilsvarende 95 % KI	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p-verdi ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ikke aktuelt
Komponenter i primært endepunkt^e			
ALP lavere enn 1,67 ganger ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Reduksjon i ALP på minst 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Totalt bilirubin lavere enn eller lik 1 gang ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Prosentandel av forsøkspersoner som oppnådde en respons, definert som ALP lavere enn 1,67 ganger ULN, totalt bilirubin innenfor normalområdet og en ALP-reduksjon på minst 15 %. Manglende verdier ble ansett som ikke-respons. Fishers eksakte test ble brukt til å beregne 95 % konfidensintervaller (KI-er).

^b I studien var det 16 pasienter (7 %) som var intolerante og ikke fikk samtidig administrert UDCA: 6 pasienter (8 %) i obetikolsyre 10 mg-gruppen, 5 pasienter (7 %) i obetikolsyre-titreringsgruppen og 5 pasienter (7 %) i placebogruppen.

^c Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å motta obetikolsyre 10 mg én gang daglig i alle de 12 månedene studien varte, eller obetikolsyre-titrering (5 mg én gang daglig de første 6 månedene, med mulighet til å øke til 10 mg én gang daglig de siste 6 månedene hvis pasienten tolererte obetikolsyre, men hadde ALP 1,67 ganger ULN eller mer, og/eller totalt bilirubin over ULN, eller lavere enn 15 % ALP-reduksjon) eller placebo.

^d Obetikolsyre-titrering og obetikolsyre 10 mg kontra placebo. P-verdier oppnås ved bruk av Cochran-Mantel-Haenszel General Association-testen stratifisert etter intoleranse mot UDCA og ALP før behandling høyere enn tre ganger ULN og/eller AST mer enn dobbelt så stor som ULN og/eller total bilirubin høyere enn ULN.

^e Responsfrekvens ble beregnet basert på den observerte kasantalysen (dvs. [n = observert respondent]/[N = Intention to treat-populasjon (ITT)]); prosentandel av pasienter med måned 12-verdier er henholdsvis 86 %, 91 % og 96 % for obetikolsyre 10 mg-, obetikolsyre-titrerings- og placebogruppen.

^f Gjennomsnittlig totalt bilirubin-verdi ved baseline var 0,65 mg/dl og var innenfor normalområdet (dvs. lavere enn eller lik ULN) hos 92 % av de registrerte pasientene.

Gjennomsnittlig reduksjon i ALP

Gjennomsnittlige reduksjoner i ALP ble observert så tidlig som i uke 2 og ble opprettholdt til og med måned 12 for pasienter som forble på den samme dosen i alle de 12 månedene. For pasienter i obetikolsyre-titreringsgruppen der obetikolsyre-dosen ble økt fra 5 mg én gang daglig til 10 mg én gang daglig, ble det observert ytterligere reduksjoner i ALP ved måned 12 hos de fleste pasientene.

Gjennomsnittlig reduksjon i gammaglutamyltransferase (GGT)

Den gjennomsnittlige (95 % KI) reduksjonen i GGT var 178 (137, 219) U/l i obetikolsyre 10 mg-gruppen, 138 (102, 174) U/l i obetikolsyre-titreringsgruppen og 8 (-32, 48) U/l i placebogruppen.

Monoterapi

Femtien PBC-pasienter med baseline ALP 1,67 ganger ULN eller høyere og/eller totalt bilirubin høyere enn ULN ble evaluert for en biokjemisk respons på obetikolsyre som monoterapi (24 pasienter fikk obetikolsyre 10 mg én gang daglig, og 27 pasienter fikk placebo) i en analyse av samlede data fra

den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte 12 måneders fase III-studien (POISE) samt fra en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 3 måneders studie. Ved måned 3 oppnådde 9 (38 %) obetikolsyre-behandlede pasienter en respons på det sammensatte endepunktet, sammenlignet med 1 (4 %) placebobehandlet pasient. Gjennomsnittlig (95 % KI) reduksjon i ALP hos obetikolsyre-behandlede pasienter var 246 (165, 327) U/l sammenlignet med en økning på 17 (-7, 42) U/l hos de placebobehandlede pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ocaliva i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av PBC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Obetikolsyre absorberes med toppkonsentrasjoner i plasma (C_{max}) etter en median tid (t_{max}) på ca. 2 timer. Administrasjon samtidig med mat endrer ikke omfanget av absorpsjon av obetikolsyre.

Distribusjon

Proteinbinding i humant plasma av obetikolsyre og dets konjugater er høyere enn 99 %. Distribusjonsvolumet til obetikolsyre er 618 l. Distribusjonsvolumet til glyko- og taurin-obetikolsyre har ikke blitt fastslått.

Biotransformasjon

Obetikolsyre konjugeres med glysin eller taurin i leveren og utskilles i galle. Glysin- og taurinkonjugatene av obetikolsyre absorberes i tyntarmen og fører til enterohepatisk sirkulasjon. Konjugatene kan dekonjugeres av tarmmikrobiota i ileum og tykktarmen. Dette fører til konvertering til obetikolsyre som kan reabsorberes eller skilles ut i feces, den viktigste eliminasjonsveien.

Etter daglig administrering av obetikolsyre var det en akkumulering av glysin- og taurinkonjugatene av obetikolsyre som hadde in vitro farmakologisk aktivitet lik den til modersubstansen. Forholdet mellom metabolitt og modersubstans for glysin- og taurinkonjugater av obetikolsyre var henholdsvis 13,8 og 12,3 etter daglig administrering. Ytterligere en tredje obetikolsyremetabolitt, 3-glukuronid, dannes, men anses å ha minimal farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Etter administrering av radiomerket obetikolsyre ble mer enn 87 % utskilt i feces. Utskillelse i urin er mindre enn 3 %.

Proporsjonalitet mellom dose og tid

Etter administrering av flere doser med 5, 10 og 25 mg én gang daglig i 14 dager økte systemisk eksponering av obetikolsyre proporsjonalt med dosen. Eksponeringer av glyko- og taurin-obetikolsyre samt total obetikolsyre øker mer enn proporsjonalt med dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede farmakokinetiske data på eldre pasienter (≥ 65 år). Farmakokinetiske populasjonsanalyser, utviklet ved bruk av data fra pasienter opptil 65 år, indikerte at alder ikke forventes å ha signifikant påvirkning på clearance av obetikolsyre fra sirkulasjonen.

Pediatrik populasjon

Ingen farmakokinetiske studier ble utført med obetikolsyre hos pasienter under 18 år.

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte at kjønn ikke påvirker farmakokinetikken til obetikolsyre.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte at rase ikke forventes å påvirke farmakokinetikken til obetikolsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

I en dedikert farmakokinetisk studie av enkeltdose ved bruk av 25 mg obetikolsyre, økte plasmaeksponeringer for obetikolsyre og konjugater med ca. 1,4 til 1,6 ganger hos forsøkspersoner med lett (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] eGFR ≥ 60 og < 90 ml/minutt/1,73 m²), moderat (MDRD eGFR ≥ 30 og < 60 ml/minutt/1,73 m²) og alvorlig (MDRD eGFR ≥ 15 og < 30 ml/minutt/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Denne moderate økningen er ikke ansett som klinisk relevant.

Nedsatt leverfunksjon

Obetikolsyre metaboliseres i leveren og tarmene. Den systemiske eksponeringen for obetikolsyre, dens aktive konjugater og endogene gallesyrer, er forhøyet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse B og C), sammenlignet med friske kontrollpersoner (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Betydningen av lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) på farmakokinetikken til obetikolsyre var uvesentlig. Derfor er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B og C) økte gjennomsnittlig AUC av total obetikolsyre, summen av obetikolsyre og dens to konjugater, med henholdsvis 1,13, 4 og 17 ganger, sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon etter administrering av en enkeltdose med 10 mg obetikolsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitets-, reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Oral administrering av obetikolsyre over NOAEL til mus, rotter og hunder i pivotale studier av toksisitet ved gjentatt dosering førte primært til effekter på det hepatobiliære systemet. Disse inkluderte økt levervekt, endringer i kjemiparametrene i serum (ALAT, ASAT, LDH, ALP, GGT og/eller bilirubin), og makroskopiske/mikroskopiske endringer. Alle endringene var reversible ved seponering og samsvarer med, og forutsier, den dosebegrensende toksisiteten hos mennesker

(systemisk eksponering ved NOAEL var opptil 24 ganger høyere enn det som ble observert ved den maksimale anbefalte dosen for mennesker). I en pre- og postnatal toksisitetsstudie på rotter ble taurokonjugatet til obetikolsyre påvist i avkom fra diegivende mordyr dosert med obetikolsyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Poly(vinylalkohol), delvis hydrolysert (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (3350) (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gul (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser i polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukning i polypropylen og en induksjonsforsegling i aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12/12/2016

Dato for siste fornyelse: 09/11/2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>Intervensjonsstudie 747-302: Beskrivelse: For å bekrefte sikkerheten og effekten av Ocaliva skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra studie 747-302, en bekreftende dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie som undersøker den kliniske nytteverdien forbundet med Ocaliva-behandling hos pasienter med PBC som enten ikke responderer på eller er intolerante mot UDCA-behandling basert på kliniske endepunkter.</p> <p>Begrunnelse: Å undersøke effektene av obetikolsyre på kliniske utfall hos forsøkspersoner med PBC</p>	Endelig rapport: 2023
<p>Intervensjonsstudie 747-401: Beskrivelse: For å bekrefte sikkerheten og effekten av Ocaliva skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra studie 747-401, en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie som evaluerer effekten, sikkerheten og farmakokinetikken til Ocaliva hos pasienter med PBC og moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.</p> <p>Begrunnelse: Å undersøke usikkerhetene forbundet med mangelen på data i en populasjon med lengre fremskreden leversykdom</p>	Endelig rapport: 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte
obetikolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg obetikolsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ocaliva 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR BOKS 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte
obetikolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg obetikolsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte
obetikolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg obetikolsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ocaliva 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR BOKS 10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte
obetikolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg obetikolsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ocaliva 5 mg tabletter, filmdrasjerte Ocaliva 10 mg tabletter, filmdrasjerte obetikolsyre

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ocaliva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ocaliva
3. Hvordan du bruker Ocaliva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ocaliva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ocaliva er og hva det brukes mot

Ocaliva inneholder virkestoffet obetikolsyre (farnesoid X-reseptor-agonist) som bidrar til å forbedre leverfunksjonen din ved å redusere produksjonen og oppbyggingen av galle i leveren samt å redusere betennelse.

Dette legemidlet brukes til å behandle voksne pasienter med en type leversykdom kjent som primær biliær kolangitt, enten alene eller sammen med et annet legemiddel, ursodeoksykolsyre.

2. Hva du må vite før du bruker Ocaliva

Bruk ikke Ocaliva

- dersom du er allergisk overfor obetikolsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har primær biliær kolangitt med levercirrhose med symptomer som væske i magen eller forvirring (dekompensert levercirrhose).
- dersom du har en fullstendig blokkering i galleveiene (lever, galleblære og galleganger).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ocaliva.

Legen din må kanskje avbryte eller avslutte behandlingen med Ocaliva hvis leverfunksjonen blir verre. Legen din kommer til å ta blodprøver for å overvåke leveren din når du starter behandlingen og deretter regelmessig.

Kløe kan oppstå når du tar Ocaliva og kan noen ganger bli alvorlig (intens kløe eller kløe over store deler av kroppen). Legen din kan skrive ut andre legemidler for behandling av kløe eller justere dosen med Ocaliva. Snakk med lege hvis du har kløe som er vanskelig å håndtere.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke beregnet for bruk hos barn eller ungdom.

Andre legemidler og Ocaliva

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege hvis du tar såkalte gallesyrebindende resiner (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam) som brukes til å senke kolesterolnivået i blodet, da disse kan redusere virkningen av Ocaliva. Hvis du tar noen av disse legemidlene, skal du ta Ocaliva minst 4 til 6 timer før eller 4 til 6 timer etter at du har tatt gallesyrebindende resin, og la det gå så lang tid som mulig mellom inntak.

Nivåene av enkelte legemidler som teofyllin (et legemiddel som gjør det lettere å puste) eller tizanidin (et legemiddel som løser opp muskelstivhet og -stramming) kan øke, og de må overvåkes av legen din mens du tar Ocaliva. Det kan hende legen din må overvåke hvor godt blodet ditt leverer seg når du tar legemidler som warfarin (et blodfortynnende legemiddel) sammen med Ocaliva.

Graviditet

Det er ingen erfaring med bruk av Ocaliva hos gravide kvinner. Som et forsiktighetstiltak bør du ikke bruke Ocaliva under graviditet.

Amming

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Legen din vil avgjøre hvorvidt du skal avbryte amming eller avslutte/avstå fra Ocaliva-behandling ved å ta hensyn til nytteverdien ved amming for barnet og nytteverdien av behandlingen for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ocaliva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ocaliva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Før du starter behandlingen med Ocaliva, må leverstatusen din være kjent. Hvis du har primær biliær kolangitt med levercirrhose med symptomer slik som væske i magen eller forvirring (dekompensert levercirrhose), eller hvis du har en fullstendig blokkering i galleveiene (lever, galleblære og galleganger), må dette fastslås (se pkt. 2 Bruk ikke Ocaliva, Advarsler og forsiktighetsregler).

Den anbefalte startdosen er én 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig.

Legen din kan justere dosen avhengig av leverfunksjonen din, eller om du opplever kløe som er vanskelig å håndtere.

Avhengig av hvordan kroppen din reagerer etter 6 måneder kan legen øke dosen til 10 mg én gang daglig. Legen vil snakke med deg om endring av dosen.

Du kan ta Ocaliva med eller uten mat. Hvis du tar gallesyrebindende resiner, skal du ta Ocaliva minst

4 til 6 timer før eller minst 4 til 6 timer etter det gallesyrebindende resinet (se avsnittet «Andre legemidler og Ocaliva»).

Dersom du tar for mye av Ocaliva

Hvis du ved et uhell skulle ta for mange tabletter, kan du få kløe eller leverrelaterte bivirkninger som at huden blir gul. Kontakt lege eller dra til et sykehus umiddelbart for råd.

Dersom du har glemt å ta Ocaliva

Hopp over den glemte dosen og ta den neste dosen når du normalt skal ta den. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glempt tablett.

Dersom du avbryter behandlingen med Ocaliva

Du skal fortsette å ta Ocaliva så lenge legen din forteller deg at du skal. Ikke slutt å ta legemidlet uten først å snakke med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med legen din eller apotek hvis du opplever kløe i huden (pruritus) eller hvis kløen blir verre mens du tar dette legemidlet. Generelt er kløe i huden en svært vanlig (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) bivirkning som oppstår i løpet av den første måneden etter oppstart av behandling med Ocaliva, og den blir vanligvis mindre alvorlig over tid.

Andre mulige bivirkninger kan være:

Svært vanlige bivirkninger

- magesmerte
- tretthet (fatigue)

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 av 10 personer)

- uregelmessigheter med hormoner fra skjoldbruskkjertelen
- svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjoner)
- smerte i munnen og halsen
- forstoppelse
- kløe, tørr og/eller rød hud (eksem)
- utslett
- smerte i leddene
- hevelse i hender og føtter
- feber

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Ocaliva, men hvor ofte de forekommer, er ikke kjent:

- leversvikt
- økning i bilirubin (blodprøve som viser leververdier)
- gulfarging av øyne og hud (gulsott)
- arrdannelse i lever (cirrhose)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ocaliva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og flasken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ocaliva

- Virkestoffet er obetikolsyre.
 - Ocaliva 5 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg obetikolsyre.
 - Ocaliva 10 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg obetikolsyre.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), natriumstivelsesglykolat (type A) (se avsnitt 2 “Ocaliva inneholder natrium”), magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering: Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E 1203), titandioksid (E 171), makrogol (3350) (E 1521), talkum (E 553b), gul jernoksid (E 172).

Hvordan Ocaliva ser ut og innholdet i pakningen

- Ocaliva 5 mg er en gul, 8 mm rund, filmdrasjert tablett preget med «INT» på en side og «5» på den andre siden av den filmdrasjerte tablett.
- Ocaliva 10 mg er en gul, 8 mm × 7 mm trekantet, filmdrasjert tablett preget med «INT» på en side og «10» på den andre siden av den filmdrasjerte tablett.

Pakningsstørrelser

1 boks med 30 eller 100 filmdrasjerte tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

A91 P9KD
Irland

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

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

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Advanz Pharma Österreich
GmbH
Tel: +43 800 298 022

España

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

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

Polska

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

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.