

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur

Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, 8 mm kringlótt tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „5“ á hinna hliðinni.

Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, 8 mm × 7 mm þríhyrnt tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „10“ á hinna hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ocaliva er ætlað til meðferðar við frumkominni gallrásarbólgu (*primary biliary cholangitis* (PBC)) í samsettri meðferð með ursodeoxýkólínsýru (UDCA) hjá fullorðnum sem sýna ófullnægjandi svörun við UDCA, eða sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sem ekki þola UDCA.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Áður en meðferð með obetikólínsýru hefst þarf lífrarástand sjúklings að liggja fyrir. Ganga skal úr skugga um, áður en meðferð hefst, hvort sjúklingurinn sé með skorpulífur með starfsemisbilun (decompensated cirrhosis) (að meðtöldum Child-Pugh flokki B eða C) eða hafi áður fengið starfsemisbilun, vegna þess að ekki má nota obetikólínsýru hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Upphafsskammtur obetikólínsýru er 5 mg einu sinni á dag fyrstu 6 mánuðina.

Að fyrstu sex mánuðunum liðnum, hjá sjúklingum sem ekki hafa náð nægilegri minnkun alkalískos fosfatasa (ALP) og/eða heildarmagns gallrauða og þola obetikólínsýru, skal auka skammtinn upp í að hámarki 10 mg einu sinni á dag.

Ekki er þörf á aðlögun skammta af UDCA sem gefið er samhliða hjá sjúklingum sem fá obetikólínsýru.

Meðhöndlun og skammtaaðlögun vegna alvarlegs kláða

Áætlanir um meðhöndlun felast meðal annars í því að bæta við resínum sem binda gallsýrur eða andhistamínum.

Hjá sjúklingum sem fá alvarlegt óþol vegna kláða skal íhuga eitt eða fleiri af eftirfarandi.

- Minnka má skammtinn af obetikólínsýru í:
 - 5 mg annan hvern dag, hjá sjúklingum sem þola ekki 5 mg einu sinni á dag
 - 5 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum sem þola ekki 10 mg einu sinni á dag
- Gera má tímabundið hlé á notkun obetikólínsýru í allt að 2 vikur og hefja hana svo á ný með minni skammti.
- Auka má skammtinn upp í 10 mg einu sinni á dag, eftir því hvernig lyfið þolist, til að ná ákjósanlegri svörun.

Íhuga má að hætta meðferð með obetikólínsýru hjá sjúklingum sem halda áfram að finna fyrir þrálátum óþolandi kláða.

Gallsýrubindandi resín

Sjúklingar sem taka resín sem binda gallsýrur eiga að fá obetikólínsýru a.m.k. 4 til 6 klst. áður eða 4 til 6 klst. eftir að gallsýrubindandi resínið er tekið, eða með sem lengsta mögulega millibili (sjá kafla 4.5).

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist skal sleppa skammtinum sem gleymdist og hefja venjulega áætlun að nýju þegar kemur að næsta skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota obetikólínsýru hjá sjúklingum með skorpulífur með starfsemisbilun (decompensated cirrhosis) skorpulífur (t.d. Child-Pugh af flokki B eða C) eða sem hafa áður fengið starfsemisbilun (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða sjúklinga. Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun obetikólínsýru á ekki við hjá börnum í meðferð við frumkominni gallrásarbólgu (e. primary biliary cholangitis, PBC).

Lyfjagjöf

Taka skal töfluna inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með skorpulifur með starfsemisbilun (decompensated cirrhosis) (t.d. Child-Pugh af flokki B eða C) eða sem hafa áður fengið starfsemisbilun (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með algera gallteppu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir tengdar lifur

Greint hefur verið frá lifrabilunum, stundum banvænum eða sem leiddu til lifrargræðslu, eftir obetikólínmeðferð hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu, með ýmist einkennalaus (compensated) skorpulifur eða skorpulifur með starfsemisbilun (decompensated).

Sum þessara tilvika urðu hjá sjúklingum með skorpulifur með starfsemisbilun þegar þeir voru meðhöndlaðir með stærri skammti en ráðlagður er fyrir viðkomandi sjúklingahóp; þó hefur áfram verið greint frá starfsemisbilunum (hepatic decompensation) og lifrabilunum hjá sjúklingum með skorpulifur með starfsemisbilun, jafnvel þó svo að þeir hafi fengið ráðlagðan skammt.

Hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem taka obetikólínsýru. Klínísk teikn og einkenni um starfsemisbilun hafa einnig komið fyrir. Slík tilvik hafa jafnvel komið fyrir á fyrsta mánuði meðferðar. Aukaverkanir frá lifur hafa einkum komið fram við skammta umfram ráðlagða hámarksskammtinn 10 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.9).

Fylgjast skal reglulega með öllum sjúklingum hvað varðar framvindu frumkominnar gallrásarbólgu (PBC), þar á meðal aukaverkunum frá lifur, með því að meta rannsóknarniðurstöður og með klínísku mati til þess að ákvarða hvort rjúfa þurfi meðferð með obetikólínsýru. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá bilun á lifrarstarfsemi, þar á meðal þeim sem eru með hækkuð gildi gallrauða, vísbendingu um portæðarháþrýsting, (t.d. skínuholsvökva, vélindaæðahnúta (gastroesophageal varices), viðvarandi blóðflagnafæð), samhliða lifrarsjúkdóm (t.d. lifrabólgu af völdum sjálfsmáttarsjúkdóms, lifrarsjúkdóm af völdum áfengis), og/eða alvarlegan viðbótarsjúkdóm til að ákveða hvort nauðsynlegt sé að rjúfa meðferð með obetikólínsýru.

Meðferð með obetikólínsýru hjá sjúklingum með vísbendingar um starfsemisbilun í lifur út frá rannsóknarstofu- eða klínískum niðurstöðum (t.d. skínuholsvökva, gulu, æðahnútablæðingu, lifrarheilakvilla) að meðtalinni þróun í átt til Child-Pugh af flokki B eða C, skal hætt til frambúðar (sjá kafla 4.3).

Stöðva skal meðferð með obetikólínsýru á meðan alvarleg viðbótarsjúkdómstilvik ganga yfir eða hjá sjúklingum sem sýna klínískt mikilvægar aukaverkanir frá lifur, og fylgjast skal með starfsemi lifrar hjá sjúklingnum. Að hjöðnun lokinni, og ef ekki liggja fyrir niðurstöður rannsóknarstofu eða klínískar vísbendingar um starfsemisbilun í lifur, skal íhuga hugsanlegan ávinning og áhættu af því að hefja á ný meðferð með obetikólínsýru.

Alvarlegur kláði

Tilkynnt var um alvarlegan kláða hjá 23% sjúklinga í meðferðarminum sem fékk obetikólínsýru 10 mg á dag, 19% sjúklinga í arminum sem fékk aðlagða skammta af obetikólínsýru og hjá 7% sjúklinga í arminum sem fékk lyfleysu. Miðgildi tíma þar til alvarlegur kláði kom fram var 11 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk 10 mg af obetikólínsýru, 158 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk aðlagða skammta af obetikólínsýru og 75 dagar hjá sjúklingum í arminum sem fékk lyfleysu. Áætlanir um viðbrögð felast meðal annars í því að bæta við gallsýrubindandi resínum eða

andhistamínun, skammtaminnkun, draga úr tíðni gjafa og/eða gera tímabundið skammtahlé (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á obetikólínsýru

Gallsýrubindandi resín

Gallsýrubindandi resín, svo sem kólestýramín, kólestípól eða kólesevelam aðsoga gallsýrur og draga úr frásogi þeirra og kunna að draga úr verkun obetikólínsýru. Þegar gallsýrubindandi resín eru gefin samhliða skal taka obetikólínsýru a.m.k. 4 til 6 klst. áður eða 4 til 6 klst. eftir að gallsýrubindandi resín er tekið, eða með sem lengstu mögulegu millibili.

Áhrif obetikólínsýru á önnur lyf

Warfarín

INR-gildi (e. International normalized ratio) lækkar í kjölfar samhliða gjafar warfaríns og obetikólínsýru. Nauðsynlegt er að fylgjast með INR-gildi og aðlaga skammtinn af warfaríni eftir þörfum til að viðhalda því INR-bili sem óskað er þegar obeticholicsýra og warfarín eru gefin samhliða.

Milliverkanir við CYP1A2-lyf með þröngt lækningalegt bil

Obetikólínsýra getur aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru CYP1A2-hvarfefni við samhliða gjöf. Mælt er með eftirliti með CYP1A2-hvarfefnum með þröngt lækningalegt bil (t.d. teófyllíni og tízanídíni).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun obetikólínsýru á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Ocaliva á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort obetikólínsýra skilst út í brjóstamjólk. Byggt á dýrarannsóknum og áætlaðri líflyfjafræði, er ekki búist við að obetikólínsýra hafi áhrif á brjóstagjöf eða vöxt eða þroska brjóstmylkings (sjá kafla 5.3). Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Ocaliva.

Frjósemi

Engin upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ocaliva hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru kláði (63%) og þreyta (22%). Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var kláði. Meirihluti kláðatilvikanna kom fram á fyrsta mánuði meðferðar og kláðinn rénaði yfirleitt með tímanum við áframhaldandi skömmtun.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan eru taldar upp aukaverkanir af obetikólínsýru sem greint hefur verið frá. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með frumkomna gallrásarbólgu

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Innkirtlar		Óeðlileg starfsemi skjaldkirtils	
Taugakerfi		Sundl	
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Verkur í munni og koki	
Meltingarfæri	Verkur og óþægindi í kviðarholi	Hægðatregða	
Lifur og gall			Lifrabilun, hækkun gallrauða í blóði, gula, skorpulifur
Húð og undirhúð	Kláði	Exem, útbrot	
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Bjúgur í útlimum, hiti	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar

Meðferð hætt

Aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð voru 1% (kláði) í obetikólínsýru-skammtaaðlögunarminum og 11% (kláði og þreyta) í arminum sem fékk 10 mg af obetikólínsýru.

Kláði

Við skráningu í III. stigs rannsóknina höfðu um það bil 60% sjúklinga sögu um kláða. Kláði sem tengdist meðferðinni kom yfirleitt fram í fyrsta mánuðinum eftir að meðferð var hafin.

Í samanburði við sjúklinga sem byrjuðu á 10 mg einu sinni á dag í obetikólínsýru 10 mg-arminum, voru sjúklingar í obetikólínsýru-skammtaaðlögunarminum með lægri kláðatíðni (annars vegar 70% og hins vegar 56%) og lægri tíðni hvað varðar meðferðarstöðvun vegna kláða (annars vegar 10% og hins vegar 1%).

Hlutfall sjúklinga sem þurfti inngrip (þ.e. skammtaaðlögun, meðferðarhlé eða gjöf andhistamína eða gallsýrubindandi resína) var 41% í obetikólínsýru 10 mg-arminum, 34% í obetikólínsýru-skammtaaðlögunarminum og 19% í lyfleysuarminum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Stærsti staki skammturinn af obetikólínsýru sem gefinn hefur verið heilbrigðum sjálfbóðaliðum er 500 mg skammtur. Endurteknir 250 mg skammtar hafa verið gefnir í 12 daga samfleytt og sumir þátttakendur fengu við það kláða og hækkanir á gildum transamínasa í lifur sem gengu til baka. Í klínísku rannsóknunum hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulífur sem fengu 25 mg af obetikólínsýru einu sinni á dag (sem er 2,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur) eða 50 mg einu sinni á dag (sem er 5 faldur ráðlagður hámarksskammtur), varð skammtaháð aukning á tölmiðunarmörk (ULN). Í tengdum lifur (t.d. skínuholsvökví, endurkoma frumkominnar gallrásarbólgu, nýtt tilvik gulu) og hækkanum á gildum transamínasa og gallrauða (allt að meira en 3-föld efri viðmiðunarmörk [ULN]). Í tilvikum ofskömmunar skal fylgjast náið með sjúklingum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, gallskýrur og afleiður. ATC-flokkur: A05AA04

Verkunarháttur

Obetikólínsýra er sértækur og öflugur örvi fyrir farnesóíð X-viðtaka (FXR), sem er kjarnaviðtaki tjáður í miklu magni í lifur og þörmum. FXR er talinn gegna stóru hlutverki í stillingu gallskýra og ferlum við bólgu myndun, bandvefsmyndun og efnaskipti. Virkjun á FXR dregur úr þéttni gallskýra innan lifrarfrumna með því að bæla nýmyndun, *de novo*, úr kólesteróli, en einnig með því að auka flutning gallskýra út úr lifrarfrumunum. Þessi verkunarháttur takmarkar heildarmagn gallskýrunnar í blóðrásinni á sama tíma og gallflæði er aukið (e. cholestasis) og minnkar þannig útsetningu gallskýru í lifrinni.

Verkun og öryggi

Í III. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, 12 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu á samhliða hópum (POISE) var lagt mat á öryggi og verkun obetikólínsýru hjá 216 sjúklingum með frumkomna gallskorpulífur sem tóku UDCA í að minnsta kosti 12 mánuði (stöðugur skammtur í ≥ 3 mánuði) eða þöldu ekki UDCA og fengu ekki UDCA í ≥ 3 mánuði. Sjúklingar voru teknir með í rannsóknina ef alkalískur fosfatasti (ALP) var meiri en eða jafnt og 1,67 föld efri viðmiðunarmörk (ULN) og/eða ef heildargildi gallrauða var meira en $1 \times$ ULN en minna en $2 \times$ ULN. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) til að fá lyfleysu, obetikólínsýru 10 mg eða obetikólínsýru-aðlögunarskammt (5 mg sem aukinn var í 10 mg eftir 6 mánuði með tilliti til svörunar/póls) einu sinni á dag. Meirihluti (93%) sjúklinga fengu meðferð í samsetningu með UDCA og fáeinir sjúklingar (7%) sem þöldu ekki UDCA fengu lyfleysu, obetikólínsýru (10 mg) eða obetikólínsýru-aðlögunarskammt (5 mg til 10 mg) sem einlyfjameðferð. Alkalískur fosfatasti og heildargildi gallrauða voru metin sem flokkunarbreytur í sameiginlega aðalendapunktinum, og einnig sem samfelldar breytur með tímanum.

Rannsóknarþýðið var aðallega kvenkyns (91%) og hvítir (94%). Meðalaldurinn var 56 ár og meginhluti sjúklinganna var yngri en 65 ára. Meðaltal upphafsgilda alkalísks fosfatasa var á bilinu 316 e./l til 327 e./l. Meðaltal heildargilda gallrauða í upphafi var á bilinu 10 $\mu\text{mol/l}$ til 12 $\mu\text{mol/l}$ hjá öllum meðferðarörmmum, með 92% sjúklinga innan eðlilegra marka.

Samanborið við lyfleysu, leiddi meðferð með obetikólínsýru 10 mg eða obetikólínsýru aðlögunarskammti (5 mg til 10 mg) til klínískt og tölfræðilega marktækrar aukningar ($p < 0,0001$), á

þeim fjölda sjúklinga sem náði sameiginlega aðalendapunktinum á öllum tímápunktum rannsóknarinnar (sjá töflu 2). Svörun kom fram strax eftir 2 vikur og var skammtaháð (obetikólínsýru 5 mg samanborið við 10 mg eftir 6 mánuði, $p = 0,0358$).

Tafla 2. Hlutfall sjúklinga með frumkomna gallskorpulífur sem náði sameiginlega aðalendapunktinum^a eftir 6 mánuði og eftir 12 mánuði með eða án UDCA^b

	Obetikólínsýra 10 mg^c (N = 73)	Obetikólínsýra Títrun^c (N = 70)	Lyfleysa (N = 73)
Mánuður 6			
Svarendur, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Samsvarandi 95% öryggisbil	39%, 62%	23%, 45%	1%, 13%
p-gildi ^d	< 0,0001	< 0,0001	Á ekki við
Mánuður 12			
Svarendur, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Samsvarandi 95% öryggisbil	36%, 60%	34%, 58%	4%, 19%
p-gildi ^d	< 0,0001	< 0,0001	Á ekki við
Þættir aðalendapunkts^e			
Alkalískur fosfatasi lægri en 1,67-föld efri viðmiðunarmörk, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Lækkun á alkalískum fosfatasa sem nam að minnsta kosti 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Heildargildi gallrauða minna en eða jafnt og 1-föld efri viðmiðunarmörk ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Hlutfall þátttakenda sem náði svörun, skilgreint sem alkalískur fosfatasi lægri en 1,67-föld efri viðmiðunarmörk, heildargildi gallrauða innan eðlilegra marka og lækkun á alkalískum fosfatasa sem nam að minnsta kosti 15%. Gildi sem vantaði voru talin sem engin svörun. Notast var við Fisher-nákvæmnispróf til að reikna út 95% öryggisbilið.

^b Í rannsókninni voru 16 sjúklingar (7%) sem fengu ekki UDCA samhliða vegna óþols fyrir lyfinu: 6 sjúklingar (8%) í arminum sem fékk 10 mg af obetikólínsýru, 5 sjúklingar (7%) í arminum sem fékk aðlagða skammta af obetikólínsýru og 5 sjúklingar (7%) í lyfleysuarminum.

^c Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) til að fá obetikólínsýru 10 mg einu sinni á dag út allt 12 mánaða tímabil rannsóknarinnar eða obetikólínsýru-skammtaaðlögun (5 mg einu sinni á dag fyrstu 6 mánuðina, með möguleika á að auka skammtinn í 10 mg einu sinni á dag síðustu 6 mánuðina, ef sjúklingurinn þoldi obetikólínsýru en var með gildi alkalískis fosfatasa 1,67-föld efri viðmiðunarmörk eða hærri, og/eða heildargildi gallrauða yfir efri viðmiðunarmörkum eða minna en 15% lækkun á alkalískum fosfatasa) eða lyfleysu.

^d Armar sem fengu obetikólínsýru-skammtaaðlögun og obetikólínsýru 10 mg í samanburði við arm sem fékk lyfleysu. P-gildi eru fengin með því að nota almennt Cochran-Mantel-Haenszel tengslapróf (e. Cochran-Mantel-Haenszel General Association test) sem var lagskipt eftir UDCA-óþoli og gildum alkalískis fosfatasa sem voru hærri en 3-föld efri viðmiðunarmörk og/eða gildum aspartatamínótransferasa sem voru hærri en 2-föld efri viðmiðunarmörk og/eða heildargildi gallrauða yfir efri viðmiðunarmörkum fyrir meðferð.

^e Tíðni svörunar var reiknuð út frá greiningu tilfellis sem fylgst var með (e. observed case analysis) (þ.e. $[n = \text{svarandi sem fylgst var með}] / [N = \text{þýði sem áætlað var að meðhöndla}]$); hlutfall sjúklinga með gildi í 12. mánuði er 86% í arminum sem fékk 10 mg af obetikólínsýru, 91% í arminum sem fékk aðlagða skammta af obetikólínsýru og 96% í lyfleysuarminum.

^f Meðaltal heildargilda gallrauða við upphafi var 0,65 mg/dl og reyndist innan eðlilegra marka (þ.e. minna en eða jafnt og efri viðmiðunarmörk) hjá 92% sjúklinga sem tóku þátt.

Meðallækkun á alkalískum fosfatasa

Lækkun á meðalgildum alkalísks fosfatasa sáust fljótlega, jafnvel strax í 2. viku, og héldust út 12. mánuð hjá sjúklingum sem fengu sama skammtinn í 12 mánuði. Frekari lækkanir á alkalískum fosfatasa komu fram í 12. mánuði hjá meirihluta sjúklinganna sem fengu aðlagða skammta af obetikólínsýru þar sem skammtur var aukinn úr 5 mg af obetikólínsýru einu sinni á dag í 10 mg einu sinni á dag.

Meðallækkun á gammaglútamýltransferasa

Meðallækkun (95% öryggisbil) á gammaglútamýltransferasa (GGT) var 178 (137, 219) e./l í hópnunum sem fékk 10 mg af obetikólínsýru, 138 (102, 174) ein./l í obetikólínsýru-skammtaöðlögunararminum og 8 (–32, 48) e./l í lyfleysuarminum.

Einlyfjameðferð

Fimmtíu og einn sjúklingur með frumkomna gallrásarbólgu og alkalískan fosfatasa sem var 1,67-föld efri mörk eðlilegra gilda eða hærri og/eða heildagildi gallrauða hærri en efri mörk eðlilegra gilda í upphafi, var metinn með hliðsjón af lífefnafræðilegri svörun við obetikólínsýru í einlyfjameðferð (24 sjúklingar fengu 10 mg af obetikólínsýru einu sinni á dag og 27 sjúklingar fengu lyfleysu), í samantektargreiningu gagna annars vegar úr slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 12 mánuði og hins vegar úr slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 3 mánuði. Eftir 3 mánuði náðu 9 (38%) sjúklingar í meðferð með obetikólínsýru svörun í samsetta endapunktinum samanborið við 1 (4%) sjúkling sem fékk meðferð með lyfleysu. Meðallækkunin (95% öryggisbil) á alkalískum fosfatasa hjá sjúklingum í meðferð með obetikólínsýru var 246 (165, 327) ein./l samanborið við hækkun sem nam 17 (–7, 42) ein./l hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ocaliva hjá öllum undirhópum barna við frumkominni gallrásarbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Obetikólínsýra frásogast með hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem kemur fram eftir um það bil 2 klukkustundir (t_{max}) að miðgildi. Heildarfrásog obetikólínsýru breytist ekki þó lyfið sé tekið með mat.

Dreifing

Prótínbinding obetikólínsýru og samtengdra umbrotsefna (conjugates) hennar í plasma hjá mönnum er yfir 99%. Dreifingarúmmál obetikólínsýru er 618 l. Dreifingarrúmmál tárín- eða glýsintengdrar obetikólínsýru hafa ekki verið ákvörðuð.

Umbrot

Obetikólínsýra tengist glýsín eða táríni í lifrinni og seytist út í gall. Þessi glýsín- og tárínumbrotsefni obetikólínsýru frásogast í smáþörmunum og eru endurupptekin í garna-lifrarhringrás. Örvurur í

þörmunum geta aftengt þessi umbrotsefni í dausgörn og ristli sem veldur ummyndun í obetikólínsýru, sem er svo endurupptekin eða skilin út með hægðum, sem er helsta brotthvarfsleiðin.

Eftir daglega gjöf obetikólínsýru söfnuðust upp glýsín- og tárínumbrotsefni obetikólínsýru sem eru með svipaða lyfjafræðilega virkni *in vitro* og óbreytta lyfið. Hlutföll umbrotsefnis/óbreytts lyfs eru 13,8 fyrir glýsintengt- og 12,3 fyrir táríntengt umbrotsefni obetikólínsýru eftir daglega gjöf. Til viðbótar myndast 3-glúkúróníð sem þriðja umbrotsefni obetikólínsýru en það er talið hafa litla lyfjafræðilega virkni.

Brotthvarf

Eftir gjöf á geislamerkttri obetikólínsýru skiljast meira en 87% lyfsins út með hægðum. Útskilnaður með þvagi er undir 3%.

Tengsl skammta og tíma

Eftir gjöf endurtekinna 5, 10 og 25 mg skammta einu sinni á dag í 14 daga kom í ljós að altæk útsetning fyrir obetikólínsýru jókst í réttu hlutfalli við skammta. Útsetning fyrir glýkóobetikólínsýru og táróobetikólínsýru, sem og heildar obetikólínsýru jókst meira en í réttu hlutfalli við skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Þýðisgreining á lyfjahvörfum, sem þróuð var út frá gögnum um sjúklinga allt að 65 ára, benti til þess að aldur ætti ekki að hafa marktæk áhrif á úthreinsun obetikólínsýru úr blóðrásinni.

Börn

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar með obetikólínsýru hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að kyn hafi ekki áhrif á lyfjahvörf obetikólínsýru.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að kynþáttur hafi ekki áhrif á lyfjahvörf obetikólínsýru.

Skert nýrnastarfsemi

Í sértækri eins-skammts rannsókn á lyfjahvörfum þar sem notuð voru 25 mg af obetikólínsýru jókst plasmaútsetning gagnvart obetikólínsýru og umbrotsefnum hennar sem nemur um það bil 1,4- til 1,6-falt hjá sjúklingum með væga (breyting á mataræði vegna nýrnasjúkdóms [MDRD] $\text{eGFR} \geq 60$ og $< 90 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$), miðlungs (MDRD $\text{eGFR} \geq 30$ og $< 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) og alvarlega (MDRD $\text{eGFR} \geq 15$ og $< 30 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessi smávægilega aukning telst ekki vera klínískt mikilvæg.

Skert lifr starfsemi

Obetikólínsýra er umbrotin í lifrinni og þörmunum. Altæk útsetning fyrir obetikólínsýru, virkum umbrotsefnum hennar og innrænum gallskýrum eykst hjá sjúklingum með miðlungsmikla og alvarlega skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur B og C, í þessari röð), í samanburði við heilbrigða viðmiðunarhópa (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Áhrif vægt skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) á lyfjahvörf obetikólínsýru voru óveruleg, því er engin skammtaaðlögun nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A, B og C, í þeirri röð), jókst meðal AUC fyrir heildar obetikólínsýru, heildarmagn obetikólínsýru og virku umbrotsefnanna tveggja 1,13-falt við væga skerðingu, 4-falt við miðlungsmikla skerðingu og 17-falt við alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi eftir gjöf á stökum 10 mg skammti af obetikólínsýru.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á frjósemi, æxlun og þroska.

Þegar obetikólínsýra var gefin um munn í skömmtum sem voru yfir mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) hjá músum, rottum og hundum í lykilrannsóknum á eiturverkunum með endurteknum skömmtum, komu aðallega fram áhrif á lifrar- og gallkerfið. Þar á meðal var aukin lifrarþyngd, breytingar á gildum í sermi (ALT, AST, LDH, ALP, GGT og/eða gallrauða) og stór-/smásæjar breytingar. Allar breytingarnar voru afturkræfar þegar skömmtun var hætt og samræmast og spá fyrir um skammtatakmörkandi eiturhrif hjá mönnum (altæk útsetning við NOAEL var allt að 24 sinnum hærri en kom fram við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Táró-samtenging úr obetikólínsýru fannst í rottuungum sem nærðust á móðurmjólk kvendýra sem fengu obetikólínsýru í rannsókn á eiturverkunum fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólý(vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E 1203)
Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól (3350) (E 1521)
Talkúm (E 553b)
Gult járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glös úr hápéttnipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnuinnsigli.

Pakkningastærðir: 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. desember 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. nóvember 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskilt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Eyrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Inngripsrannsókn 747-302: Lýsing: Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi Ocaliva skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn 747-302, tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra staðfestingarrannsókn með samanburði við lyfleysu sem ætlað er að rannsaka klínískan ávinning sem tengist meðferð með Ocaliva hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulifur sem sýna annaðhvort enga svörun eða þola ekki meðferð með UDCA byggt á klínískum endapunktum. Rökstuðningur: til að rannsaka áhrif obetikólínsýru á klínískar niðurstöður hjá einstaklingum með frumkomna gallskorpulifur	Lokaskýrsla: 2023
Inngripsrannsókn 747-401: Lýsing: Í því skyni að staðfesta verkun og öryggi Ocaliva, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn 747-401, tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt er mat á verkun, öryggi og lyfjahvörf Ocaliva hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulifur og miðlungsmikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Rökstuðningur: til að rannsaka óvissuþætti í tengslum við vöntun á upplýsingum um þýði með lengra genginn lifrarsjúkdóm	Lokaskýrsla: 2023

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 5 mg****1. HEITI LYFS**

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur
obetikólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1139/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1139/003 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ocaliva 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI 5 mg****1. HEITI LYFS**

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur
obetikólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1139/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1139/003 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 10 mg****1. HEITI LYFS**

Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur
obetikólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1139/002 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1139/004 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ocaliva 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI 10 mg****1. HEITI LYFS**

Ocaliva 10 mg filmhúðaðar töflur
obetikólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1139/002 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1139/004 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur

Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur

obetikólínsýra

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ocaliva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ocaliva
3. Hvernig nota á Ocaliva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ocaliva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ocaliva og við hverju það er notað

Ocaliva inniheldur virka efnið obetikólínsýru (farnesóíð X-viðtaka örva) sem hjálpar við að bæta lifrarstarfsemi með því að draga úr myndun og uppsöfnun galls í lifrinni og einnig með því að draga úr bólgu.

Lyfið er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með tegund af lifrarsjúkdómi sem kallast frumkomin gallrásarbólga, annaðhvort eitt sér eða ásamt öðru lyfi, ursodeoxykólínsýru.

2. Áður en byrjað er að nota Ocaliva

Ekki má nota Ocaliva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir obetikólínsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða frumkomna gallrásarbólgu með skorpulífur með einkennum svo sem kvíðvökva eða ringlun (skorpulífur með starfsemisbilun).
- ef þú ert með alveg tepptan gallveg (lífur, gallblaðra og gallrásir).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ocaliva er notað.

Læknirinn þarf hugsanlega að rjúfa eða hætta alveg meðferð með Ocaliva ef lifrarstarfsemin versnar. Læknirinn mun taka blóðprufur til að fylgjast með ástandi lifrarinnar þegar meðferð hefst og reglulega í kjölfarið.

Kláði getur komið fram við töku Ocaliva og getur stundum reynst svæsinn (mjög mikill kláði eða kláði um allan líkamann). Læknirinn ávísar hugsanlega öðrum lyfjum til að meðhöndla kláða eða aðlagar

skammtinn af Ocaliva. Ef þú finnur fyrir kláða sem erfitt er að þola skaltu ræða við lækinn.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Ocaliva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skaltu láta lækinn vita ef þú tekur svokölluð gallsýrubindandi resín (kolestýramín, kolestípól, kolesevelam), sem eru notuð til að lækka kolesterólgildi í blóði, þar sem þau geta dregið úr verkun Ocaliva. Ef þú tekur einhver þessara lyfja skaltu taka Ocaliva a.m.k. 4 til 6 klst. áður eða 4 til 6 klst. eftir töku á gallsýrubindandi resíni, til að hafa sem lengstan mögulegan tíma á milli.

Hugsanlega þarf lækinn að auka skammt sumra lyfja, svo sem teófillíns (lyf sem auðveldar öndun) eða tísanídíns (lyf sem losar um stirðleika og hömlur í vöðvum), og fylgjast með notkun þeirra á meðan þú tekur Ocaliva. Lækinn gæti þurft að fylgjast með storknunargetu blóðsins ef þú tekur lyf eins og warfarín (sem er blóðþynningarlyf) með Ocaliva.

Meðganga

Engin reynsla liggur fyrir um notkun Ocaliva á meðgöngu. Til öryggis skaltu ekki nota Ocaliva ef þú ert þunguð.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Lækinn mun vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagið eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Ocaliva.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ocaliva inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ocaliva

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Áður en meðferð með Ocaliva hefst þarf ástand lifrarinnar að vera þekkt. Ef um er að ræða frumkomna gallrásarbólgu ásamt skorpulífur með einkennum svo sem kviðvökva eða ringlun eða ef um er að ræða algera stíflu gallvegna (lifur, gallblaðra og gallrásir) skal staðfesta slíkt (sjá kafla 2, Ekki má nota Ocaliva, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Ráðlagður upphafsskammtur er ein 5 mg filmuhúðuð tafla til inntöku einu sinni á dag.

Verið getur að lækinn aðlagi skammtinn með hliðsjón af lifrarstarfsemi eða ef þú finnur fyrir illbærilegum kláða.

Lækinn gæti ákveðið að auka skammtinn í 10 mg einu sinni á dag, en það fer eftir svörun þinni við lyfinu eftir 6 mánuði. Lækinn mun ræða allar skammtabreytingar við þig.

Ocaliva má taka með eða án matar. Ef þú tekur gallsýrubindandi resín skaltu taka þetta lyf a.m.k. 4 til 6 klst. fyrir eða 4 til 6 klst. eftir töku á gallsýrubindandi resíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Ocaliva“).

Ef tekinn er stærri skammtur af Ocaliva en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur í ógáti gætirðu fundið fyrir kláða eða aukaverkunum sem tengjast lifur, svo sem gulnun húðar. Hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á sjúkrahús til að fá ráðleggingar.

Ef gleymist að taka Ocaliva

Sleptu skammtinum sem gleymdist og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Ocaliva

Haltu áfram að taka Ocaliva eins lengi og læknirinn gefur fyrirmæli um. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú finnur fyrir kláða í húð eða ef kláðinn versnar meðan þú tekur lyfið. Yfirleitt byrjar kláði í húð í fyrsta mánuðinum eftir upphaf meðferðar með Ocaliva og minnkar vanalega með tímanum, en það er mjög algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir

- magaverkur
- þreytutilfinning

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ójafnvægi skjaldkirtilshormóns
- sundl
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- verkur í munni og hálsi
- hægðatregða
- húðkláði, húðþurrkur og/ eða roði í húð (exem)
- útbrot
- verkir í liðum
- bólga í höndum og fótum
- hiti

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum frá markaðssetningu Ocaliva, en ekki er vitað hversu oft þær koma fyrir:

- lifrabíln
- aukning gallrauða (blóðsýni sem er mælikvarði á lifrarstarfsemi)
- gulhun í augum eða húð (gula)
- örmyndun í lifur (skorpulifur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ocaliva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ocaliva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er obetikólínsýra.
 - Ocaliva 5 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af obetikólínsýru.
 - Ocaliva 10 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af obetikólínsýru.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (E 460), natríumsterkjuglýkólat (gerð A) (sjá kafla 2 „Ocaliva inniheldur natríum“), magnesíumsterat.
 - Filmuhúð: Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta (E 1203), títantvíoxíð (E 171), makrógól (3350) (E 1521), talkúm (E 553b), gult járnnoxíð (E 172).

Lýsing á útliti Ocaliva og pakkingastærðir

- Ocaliva 5 mg er gul, kringlótt, 8 mm filmuhúðuð tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „5“ á hinna hlið filmuhúðuðu töflunnar.
- Ocaliva 10 mg er gul, þríhyrnd, 8 mm × 7 mm filmuhúðuð tafla merkt með „INT“ á annarri hliðinni og „10“ á hinna hlið filmuhúðuðu töflunnar.

Pakkingastærð

1 glas með 30 eða 100 filmuhúðuðum töflum

Ekki er víst að pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Almac Pharma Services

Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Bretland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Advanz Pharma Limited
Tél/Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Advanz Pharma Limited
Тел: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Advanz Pharma Limited
Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Abcur AB
Sverige
+45 80 82 60 22
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

Advanz Pharma Specialty Medicine
Deutschland GmbH
Tel: +49 800 1802 091
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

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

España

Advanz Pharma Spain S.L.U.
Tel. +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

Lietuva

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma Limited
Tél/Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Advanz Pharma Limited
Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

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

Nederland

Advanz Pharma Limited
Tel: +31 800 022 93 82
medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Abcur AB
Sverige
+47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

Advanz Pharma Österreich GmbH
Tel: +43 800 298 022
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

France

Advanz Pharma France SAS

Tél: +33 176 701 049

medicalinformation@advanzpharma.com**Hrvatska**

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**Ireland**

Advanz Pharma Limited

Ireland

Tel: +353 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com**Ísland**

Abcur AB

Svíþjóð

Tel: +46 20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com**Italia**

Advanz Pharma

Specialty Medicine

Italia S.r.l

Tel: +39 800 909 792

medicalinformation@advanzpharma.com**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Κύπρος

Τηλ: +357 22 765715

Latvija

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**Portugal**

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda

Tel: +351 800 819 926

medicalinformation@advanzpharma.com**România**

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenija**

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**Slovenská republika**

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**Suomi/Finland**

Abcur AB

Ruotsi

Tel: +358 800 416231

medicalinformation@advanzpharma.com**Sverige**

Abcur AB

Sverige

Tel: +46 20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanz Pharma Limited

Ireland

Tel: +353 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.