

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i avsnitt 4.8.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter

Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter

Gul, 8,0 mm rund tablett märkt med ”INT” på ena sidan och ”5” på andra sidan.

Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter

Gul, 8 mm × 7 mm triangulär tablett märkt med ”INT” på ena sidan och ”10” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ocaliva är avsett för behandling av primär biliär kolangit (PBC) i kombination med ursodeoxicholsyra (UDCA) hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar på UDCA eller som monoterapi hos vuxna som inte tolererar UDCA.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Innan behandling med obeticholsyra inleds måste patientens leverstatus vara känd. Innan behandlingen inleds ska det utredas om patienten har dekompenenserad cirros (inklusive Child–Pugh klass B eller C) eller har haft en tidigare dekomensationsepisod eftersom behandling med obeticholsyra är kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Startdosen för obeticholsyra är 5 mg en gång dagligen under de första 6 månaderna.

Efter de första 6 månaderna ska dosen ökas till högst 10 mg en gång dagligen för patienter som inte har uppnått en erforderlig minskning av alkaliskt fosfatas (ALP) och/eller totalt bilirubin och som tolererar obeticholsyra.

Ingen dosjustering av samtidig UDCA-behandling behövs för patienter som ges obeticholsyra.

Behandling och dosjustering vid svår klåda

Tänkbara behandlingar innefattar tillägg av gallsyrabindande resiner eller antihistaminer.

För patienter som upplever svår intolerans på grund av klåda, bör ett eller flera av följande övervägas:

- Dosen av obeticholsyra kan minskas till:
 - 5 mg varannan dag, för patienter som är intoleranta mot dosen 5 mg en gång dagligen
 - 5 mg en gång dagligen, för patienter som är intoleranta mot dosen 10 mg en gång dagligen
- Doseringen av obeticholsyra kan tillfälligt avbrytas i upp till 2 veckor, varefter doseringen återupptas med en reducerad dos.
- Dosen kan ökas till 10 mg en gång dagligen, om patienten tolererar det, för att uppnå optimalt behandlingssvar.

Överväg att avsluta behandling med obeticholsyra för de patienter som fortsätter att uppleva ihållande svår klåda.

Gallsyrabindande resiner

För patienter som tar gallsyrabindande resiner ska obeticholsyra administreras minst 4 till 6 timmar före eller 4 till 6 timmar efter intag av gallsyrabindande resiner, eller med så stort intervall som möjligt (se avsnitt 4.5).

Missad dos

Om en dos missas, ska den missade dosen hoppas över och därefter återgår man till det vanliga dosschemat. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för missad dos.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Obeticholsyra är kontraindicerat för patienter med dekompensterad cirros (t.ex. Child–Pugh klass B eller C) eller en tidigare dekompenstionsepisod (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre (≥ 65 år)

Begränsade data finns för äldre patienter. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av obeticholsyra för behandling av PBC hos pediatrika patienter.

Administreringssätt

Tabletten ska tas oralt, med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Patienter med dekompenenserad cirros (t.ex. Child–Pugh klass B eller C) eller en tidigare dekomensationsepisod (se avsnitt 4.4).
- Patienter med total gallvägsobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverbiverkningar

Leversvikt, ibland med dödsfall eller levertransplantation som följd, har rapporterats vid obeticholsyrebehandling av PBC-patienter med såväl kompenserad som dekompenenserad cirros.

Några av dessa fall har förekommit hos patienter med dekompenenserad cirros under tiden som de behandlats med högre doser än vad som rekommenderas för patientpopulationen. Emellertid har fall av leverdekomensation och leversvikt rapporterats fortsatt hos patienter med dekompenenserad cirros, även när de har fått den rekommenderade dosen.

Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har observerats hos patienter som tar obeticholsyra. Kliniska tecken och symtom på leverdekomensation har också observerats. Dessa händelser har inträffat redan under den första behandlingsmånaden. Leverbiverkningar har främst observerats vid högre doser än den högsta rekommenderade dosen 10 mg en gång om dagen (se avsnitt 4.9).

Alla patienter ska rutinmässigt övervakas med avseende på progression av PBC, däribland leverbiverkningar, med laboratoriemässiga och kliniska bedömningar för att avgöra om behandlingen med obeticholsyra behöver sättas ut. Patienter med ökad risk för leverdekomensation, däribland sådana som har förhöjda bilirubinnivåer, konstaterad portal hypertension (t.ex. ascites, gastroesofageala varicer, ihållande trombocytopeni), samtidig leversjukdom (t.ex. autoimmun hepatit, alkoholbetingade leversjukdomar) och/eller allvarliga interkurrenta sjukdomar ska övervakas noggrant för att fastställa huruvida behandlingen med obeticholsyra behöver sättas ut.

Behandling med obeticholsyra till patienter med laboratoriemässigt eller kliniskt konstaterad leverdekomensation (t.ex. ascites, ikterus, blödande varicer, hepatisk encefalopati), däribland progression till Child–Pugh-klass B eller C, ska sättas ut permanent (se avsnitt 4.3).

Behandlingen med obeticholsyra ska avbrytas vid allvarliga interkurrenta sjukdomar eller hos patienter som upplever kliniskt signifikanta leverbiverkningar, och patientens leverfunktion ska övervakas. Sedan symtomen har upphört, och om det inte föreligger någon laboratoriemässigt eller kliniskt konstaterad leverdekomensation, ska de möjliga riskerna och fördelarna av en återinsatt behandling med obeticholsyra övervägas.

Svår klåda

Svår klåda rapporterades hos 23 % av de patienter som behandlades i gruppen med 10 mg obeticholsyra, 19 % av patienterna i titreringsgruppen för obeticholsyra, och 7 % av patienterna i placebogruppen. Mediantiden till utveckling av svår klåda för patienter som fick 10 mg obeticholsyra, obeticholsyra med titrering respektive placebo var 11, 158 och 75 dagar. Tänkbara behandlingar eller behandlingsmöjligheter inkluderar tillägg av gallsyrabindande resiner eller antihistaminer, minskning av dosen, minskad doseringsfrekvens och/eller tillfälligt uppehåll i doseringen (se avsnitten 4.2 och 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar obeticholsyra

Gallsyrabindande resiner

Gallsyrabindande resiner som till exempel kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam absorberar och minskar absorptionen av gallsyra och kan minska den effekt som obeticholsyra ger. Vid samtidig administrering av gallsyrabindande resiner ska obeticholsyra tas minst 4 till 6 timmar före eller 4 till 6 timmar efter intag av gallsyrabindande resin, eller med så stort intervall som möjligt.

Läkemedel som påverkas av obeticholsyra

Warfarin

Internationellt normaliserat ratio (INR) minskar vid samtidig administrering av warfarin och obeticholsyra. INR ska övervakas och dosen av warfarin justeras, vid behov, för att upprätthålla målvärdet för INR vid samtidig administrering av obeticholsyra och warfarin.

Interaktion med CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt fönster

Obeticholsyra kan öka exponeringen för läkemedel som är CYP1A2-substrat och som tas samtidigt. Behandlingsövervakning av CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt fönster rekommenderas (t.ex. teofyllin och tizanidin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användningen av obeticholsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Ocaliva under graviditet.

Amning

Det är okänt om obeticholsyra utsöndras i bröstmjölk. Baserat på djurstudier och avsedd farmakologi förväntas obeticholsyra inte påverka amningen eller tillväxten eller utvecklingen av ett ammande barn (se avsnitt 5.3). Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ocaliva efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata på människa finns tillgängliga. Djurstudier påvisar inte några direkta eller indirekta effekter på fertiliteten eller reproduktionen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ocaliva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var klåda (63 %) och trötthet (22 %). Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrytande av behandlingen var klåda. De flesta fallen med klåda inträffade under den första månaden av behandlingen och tenderade att försvinna med tiden vid fortsatt behandling.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterats för obeticholsyra visas i tabellen nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Frekvens av biverkningar i PBC-patienter

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet		Onormal sköldkörtelfunktion	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel	
Hjärtat		Palpitationer	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Orofaryngeal smärta	
Magtarmkanalen	Buksmärta och obehag	Förstoppning.	
Lever och gallvägar			Leversvikt, ökning av bilirubin i blodet, ikterus, levercirros
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Eksem, utslag	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Perifert ödem, feber	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Avbrytande av behandlingen

De biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen var 1 % (klåda) i gruppen med titrering av obeticholsyra och 11 % (klåda och trötthet) i gruppen med 10 mg obeticholsyra.

Klåda

Omkring 60 % av patienterna hade upplevt tidigare klåda vid start av fas III-studien. Behandlingsrelaterad klåda uppstod i allmänhet under den första månaden efter att behandlingen hade påbörjats.

Jämfört med patienter som tillhörde gruppen som började med dosen 10 mg obeticholsyra en gång om dagen hade patienter som tillhörde gruppen med titrering av obeticholsyra en lägre förekomst av klåda (70 % respektive 56 %) och en lägre frekvens för avbrytande av behandlingen på grund av klåda (10 % respektive 1 %).

Procentandelen patienter som behövde åtgärder (dvs. dosjusteringar, behandlingsavbrott eller initiering av behandling med antihistaminer eller gallsyrabindande hartser) var 41 % i gruppen med 10 mg obeticholsyra, 34 % i titreringsgruppen för obeticholsyra och 19 % i placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta engångsdosen för exponering av obeticholsyra för friska frivilliga har varit 500 mg. Upprepade doser av 250 mg har administrerats under 12 dagar i följd och några av försökspersonerna upplevde klåda och reversibla höjningar av levertransaminaser. PBC-patienter som i kliniska prövningar gavs obeticholsyra 25 mg en gång per dag (2,5 gånger den högsta rekommenderade dosen) eller 50 mg en gång per dag (5 gånger den högsta rekommenderade dosen) hade en dosberoende ökad incidens av leverbiverkningar (t ex ascites, uppblossande av primär biliär kolangit, nydebuterad gulsot) och förhöjningar av transaminaser och bilirubin (upp till mer än 3 gånger det övre normalvärdet [ULN]). Vid fall av överdosering ska patienten observeras noga och understödande vård ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, gallsyror och derivat. ATC-kod: A05AA04

Verkningsmekanism

Obeticholsyra är en selektiv och kraftig agonist för farnesoid X-receptorn (FXR), en nukleär receptor som förekommer i höga nivåer i levern och tarmen. FXR tros vara en viktig regulator av gallsyror, inflammatoriska, fibrotiska och metaboliska vägar. FXR-aktivering minskar de intracellulära hepatocytkoncentrationerna av gallsyror genom att undertrycka *de novo* syntes från kolesterol och även genom att öka transporten av gallsyror från hepatocyterna. Dessa mekanismer begränsar den totala mängden av cirkulerande gallsyror samtidigt som det främjar gallflödet, vilket minskar leverns exponering för gallsyror.

Klinisk effekt och säkerhet

En fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppstudie över 12 månader (POISE) utvärderade säkerheten för och effekten av obeticholsyra hos 216 patienter med PBC som tog UDCA under minst 12 månader (stabil dos under ≥ 3 månader) eller som inte kunde tolerera UDCA och inte gavs UDCA under ≥ 3 månader. Patienter inkluderades i studien då alkaliskt fosfat (ALP) var större än eller lika med 1,67 gånger det övre normalvärdet (ULN) och/eller om totalt bilirubin var högre än $1 \times$ ULN men lägre än $2 \times$ ULN. Patienterna randomiserades (1: 1: 1) att en gång om dagen få placebo, 10 mg obeticholsyra eller titrering av obeticholsyra (5 mg titrerat till 10 mg vid 6 månader beroende på behandlingssvar/tolerabilitet). Majoriteten (93 %) av patienterna gavs behandling i kombination med UDCA och ett litet antal (7 %) av de patienter som inte tolererade UDCA gavs placebo, obeticholsyra (10 mg) eller obeticholsyra med titrering (5 mg till 10 mg) som monoterapi. ALP och totalt bilirubin bedömdes som kategoriska variabler för det primära sammansatta effektmåttet samt som kontinuerliga variabler över tid.

Studiepopulationen bestod till övervägande del av kvinnor (91 %) och vita (94 %). Medelåldern var 56 år, med en majoritet av patienterna yngre än 65 år. Det genomsnittliga utgångsvärdet för ALP varierade från 316 U/l till 327 U/l. Det genomsnittliga utgångsvärdet för totalt bilirubin varierade från 10 μ mol/l till 12 μ mol/l mellan behandlingsgrupperna, med 92 % av patienterna inom det normala intervallet.

Behandling med 10 mg obeticholsyra eller titrering av obeticholsyra (5 mg till 10 mg) resulterade i kliniskt och statistiskt signifikanta ökning (p < 0,0001) i förhållande till placebo när det gäller antalet patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmåttet vid alla tidpunkter i studien (se tabell 2). Svar inträffade så tidigt som efter 2 veckor och var dosberoende (5 mg obeticholsyra jämfört med 10 mg vid 6 månader, p = 0,0358).

Tabell 2. Andelen PBC-patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmåttet^a vid månad 6 och månad 12 med eller utan UDCA^b

	Obeticholsyra 10 mg^c (N = 73)	Obeticholsyra med titrering^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Månad 6			
Svarare, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Motsvarande 95 % CI	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p-värde ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ej relevant
Månad 12			
Svarare, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Motsvarande 95 % CI	36 %, 60,0 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p-värde ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ej relevant
Komponenterna för det primära effektmåttet^e			

ALP mindre än 1,67 gånger 40 (55) 33 (47) 12 (16)

ULN, n (%)

Minskning av ALP med
åtminstone 15 %, n (%) 57 (78) 54 (77) 21 (29)

Totalt bilirubin mindre än 60 (82) 62 (89) 57 (78)

eller lika med 1 gång

ULN^f, n (%)

^a Andelen av patienter som uppnådde respons definieras som med en ALP som är mindre än 1,67 gånger ULN, totalt bilirubin inom det normala intervallet och en ALP-minskning på minst 15 %. Saknade värden betraktades som en icke-respons. Fishers exakta test användes för att beräkna de 95 % CI (Confidence Intervals).

^b I studien fanns 16 patienter (7 %) som var intoleranta och inte gavs samtidig behandling med UDCA: 6 patienter (8 %) i gruppen med 10 mg obeticholsyra, 5 av patienterna (7 %) i gruppen med titrering av obeticholsyra och 5 patienter (7 %) i placebogruppen.

^c Patienterna randomiserades (1:1:1) till att få 10 mg obeticholsyra en gång om dagen under hela prövningens 12 månader eller obeticholsyra med titrering (5 mg en gång om dagen under de första 6 månaderna, med möjlighet att öka till 10 mg en gång om dagen under de sista 6 månaderna, om patienten tolererar obeticholsyra men hade en ALP som är 1,67 gånger ULN eller mer, och/eller totalt bilirubin över ULN, eller en minskning av ALP med mindre än 15 %) eller placebo.

^d Obeticholsyra med titrering och 10 mg obeticholsyra kontra placebo. P-värden erhålls med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszel-testet om allmän association, stratifierat efter intolerans till UDCA och förbehandlings-ALP större än 3 gånger ULN och/eller ASAT större än 2 gånger ULN och/eller totalt bilirubin större än ULN.

^e Responsfrekvenser beräknades baserat på den observerade fallanalysen (d.v.s. [n =observerad responder]/[N =Intention to Treat (ITT)-population]); procentandelen av patienter med värden vid månad 12 som är 86 %, 91 % och 96 % för 10 mg obeticholsyra, obeticholsyra med titrering respektive placebogruppen.

^f Det genomsnittliga utgångsvärdet för totalt bilirubin var 0,65 mg/dl och var inom det normala intervallet (d.v.s. mindre än eller lika med ULN) för 92 % av de inskrivna patienterna.

Reduktion av ALP på grupp nivå

Genomsnittliga minskningar av ALP observerades så tidigt som vecka 2 och bibehölls fram till och under månad 12 för patienter som gavs samma dos under 12 månader. För patienter i gruppen med titrering av obeticholsyra, vars dos av obeticholsyra ökades från 5 mg en gång om dagen till 10 mg en gång om dagen, observerades ytterligare minskningar i ALP vid månad 12 hos majoriteten av patienterna.

Reduktion av gamma-glutamyltransferas (GGT) på grupp nivå

Den genomsnittliga (95 % CI) minskningen av GGT var 178 (137, 219) U/l i gruppen med 10 mg obeticholsyra, 138 (102, 174) U/l i gruppen med titrering av obeticholsyra och 8 (-32, 48) U/l i placebogruppen.

Monoterapi

Femtioen PBC-patienter med utgångsvärdet för ALP 1,67 gånger ULN eller mer och/eller totalt bilirubin som var högre än ULN utvärderades med avseende på en biokemisk respons på obeticholsyra som monoterapi (24 patienter gavs obeticholsyra 10 mg en gång om dagen och 27 patienter gavs placebo) i en sammanslagen analys av data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12 månaders-studie (POISE) och från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 3 månaders-studie. Vid månad 3 uppnådde 9 (38 %) av de patienter som behandlats med obeticholsyra en effekt till det sammansatta effektmåttet, jämfört med 1 (4 %) av de placebo-behandlade patienterna. Den genomsnittliga (95 % CI) minskningen av ALP hos de patienter som behandlats med obeticholsyra var 246 (165, 327) U/l jämfört med en ökning av 17 (-7, 42) U/l för de placebobehandlade patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ocaliva för alla grupper av den pediatrika populationen för PBC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorligt godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Obeticholsyra absorberas med maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) vid en mediantid (t_{max}) på ca 2 timmar. Samtidig administrering med mat påverkar inte absorptionsgraden för obeticholsyra.

Distribution

Human plasmaproteinbindning av obeticholsyra och dess konjugat överstiger 99 %.

Distributionsvolymen för obeticholsyra är 618 liter. Distributionsvolymerna för glyco- och tauro-obeticholsyra har ännu inte fastställts.

Metabolism

Obeticholsyra konjugeras med glycin eller taurin i levern och utsöndras i gallan. Dessa glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra absorberas i tunntarmen, vilket leder till enterohepatisk recirkulation. Konjugaten kan dekonjugeras i ileum och kolon genom tarmfloran, vilket leder till konvertering till obeticholsyra som kan resorberas eller utsöndras i avföringen, den huvudsakliga eliminationsvägen.

Efter daglig administrering av obeticholsyra fanns ackumulering av glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra som har *in vitro*-farmakologiska aktiviteter som liknar modersubstansen. Förhållandet mellan metabolit och modersubstans av glycin- och taurinkonjugat av obeticholsyra var 13,8 respektive 12,3 efter daglig administrering. En ytterligare tredje obeticholsyrametabolit, 3-glukuronid, bildas men anses ha minimal farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Efter administrering av radioaktivt märkt obeticholsyra utsöndras mer än 87 % i avföringen. Utsöndringen i urin är mindre än 3 %.

Dos-/tidsproportionalitet

Efter upprepad dosering av 5, 10 och 25 mg en gång om dagen under 14 dagar ökade systemexponeringen för obeticholsyra proportionellt. Exponeringar för glyco-obeticholsyra och tauro-obeticholsyra och total obeticholsyra ökar mer än proportionellt med dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns begränsade farmakokinetiska data för äldre patienter (≥ 65 år). Populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från patienter upp till 65 år indikerade att ålder inte förväntas påverka utsöndringen av obeticholsyra nämnvärt.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska studier utfördes med obeticholsyra hos patienter under 18 år.

Kön

Populationsfarmakokinetisk analys visade att kön inte påverkar farmakokinetiken för obeticholsyra.

Ras

Populationsfarmakokinetisk analys visade att ras inte förväntas påverka farmakokinetiken för obeticholsyra.

Nedsatt njurfunktion

I en särskild farmakokinetisk enkeldosstudie med 25 mg obeticholsyra ökade plasmaexponeringen för obeticholsyra och dess konjugat cirka 1,4 till 1,6 gånger hos försökspersoner med lätt (ändring av kost vid njursjukdom [MDRD] eGFR ≥ 60 och < 90 ml/min/1,73 m²), måttligt (MDRD eGFR ≥ 30 och < 60 ml/min/1,73 m²) och kraftigt (MDRD eGFR ≥ 15 och < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Denna blygsamma ökning bedöms inte ha någon klinisk betydelse.

Nedsatt leverfunktion

Obeticholsyra metaboliseras i levern och tarmarna. Den systemiska exponeringen av obeticholsyra, dess aktiva konjugat och endogena gallsyror ökar hos patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C) jämfört med hos friska kontrollpersoner (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Effekten av lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) på farmakokinetiken för obeticholsyra var försumbar, därför är ingen dosjustering nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

För patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B och C) ökade medelvärdet för AUC för total obeticholsyra, varvid summan av obeticholsyra och dess två aktiva konjugat ökade med 1,13-, 4- respektive 17-faldigt, jämfört med patienter med normal leverfunktion efter en engångsdos av 10 mg obeticholsyra.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitetstoxicitet, reproduktions- och utvecklingseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Oral administrering av obeticholsyra till möss, råttor och hundar över den nivå vid vilken inga skadliga verkningar observeras resulterade vid toxicitetsstudier med upprepad dosering främst i effekter på levern och gallblåsan. Dessa effekter inkluderade ökning av levervikten, förändringar i serumkemiparametrarna (ALT, AST, LDH, ALP, GGT och/eller bilirubin) och makroskopiska/mikroskopiska förändringar. Alla förändringar var reversibla vid avbruten dosering och överensstämmer med och förutsäger den dosbegränsande toxiciteten för människor (den systemiska exponeringsnivån vid NOAEL var upp till 24-faldigt högre än den dos som ses som den maximala rekommenderade dosen för människor). I pre- och postnatale toxicitetsstudier på råttor, fann man obeticholsyra hos ungar som ammadas av mödrar som fick obeticholsyra

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallincellulosa (E 460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

Tablettens dragering

Poly (vinylalkohol), partiellt hydrolyserad (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talk (E 553b)
Järnoxid gul (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Högdensitetspolyeten (HDPE) burkar med en barnskyddande polypropenförslutning och en induktionsförsegling av aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 december 2016

Datum för det senaste förnyandet: 15 november 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Interventionsstudie 747-302:</p> <p>Beskrivning: För att bekräfta effekten och säkerheten för Ocaliva, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten för studien 747-302, en bekräftande dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie som undersöker den kliniska nyttan förknippad med Ocaliva-behandling hos patienter med PBC som är antingen inte svarar på eller inte tål UDCA-behandling grundat på kliniska effektmått.</p> <p>Syfte: att undersöka effekten av obeticholsyra på kliniska resultat hos patienter med PBC</p>	<p>Slutlig rapport: 2023</p>
<p>Interventionsstudie 747-401:</p> <p>Beskrivning: För att bekräfta effekten och säkerheten för Ocaliva, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten för studien 747-401, en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie som bedömer effektiviteten, säkerheten och farmakokinetiken av Ocaliva hos patienter med PBC och måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.</p> <p>Syfte: att undersöka osäkerhetsfaktorer förknippade med brist på data hos en population med mer framskriden leversjukdom</p>	<p>Slutlig rapport: 2023</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter
obeticholsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ocaliva 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter
obeticholsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 10 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter
obeticholsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ocaliva 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK 10 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter
obeticholsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter obeticholsyra

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ocaliva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ocaliva
3. Hur du tar Ocaliva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ocaliva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ocaliva är och vad det används för

Ocaliva innehåller den aktiva substansen obeticholsyra (farnesoid X-receptoragonist) som hjälper till att förbättra din levers funktion genom att minska bildandet och ansamlingen av galla i levern och även genom att minska inflammation.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna patienter med en typ av leversjukdom som kallas för primär biliär kolangit, antingen ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel som kallas ursodeoxicholsyra.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ocaliva

Ta inte Ocaliva

- om du är allergisk mot obeticholsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har primär biliär kolangit med levercirros och symtom såsom vätska i buken eller förvirring (dekompenserad levercirros)
- om du har en fullständig blockering av gallvägarna (levern, gallblåsan och gallgångarna).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ocaliva.

Läkaren kan behöva tillfälligt avbryta eller helt avsluta din behandling med Ocaliva om din leverfunktion försämras. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion när du påbörjar behandlingen och regelbundet därefter.

Klåda kan förekomma under behandling med Ocaliva och den kan ibland bli svår (intensiv klåda eller

klåda över stora delar av kroppen). Läkaren kan skriva ut andra läkemedel för behandling av klåda eller justera din dos av Ocaliva. Tala med din läkare om du upplever klåda som är svår att stå ut med.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Ocaliva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska i synnerhet tala om för din läkare om du tar så kallade gallsyrabindande resiner (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet eftersom de kan minska effekten av Ocaliva. Om du tar något av dessa läkemedel ska du ta Ocaliva åtminstone 4 till 6 timmar före eller 4 till 6 timmar efter att du tar en gallsyrabindande resin, så att det går så lång tid som möjligt emellan.

Doserna för vissa läkemedel som t.ex. teofyllin (ett läkemedel som underlättar andningen) eller tizanidin (ett läkemedel som lindrar stelhet och hämning i musklerna) kan behöva höjas och måste kontrolleras av din läkare medan du tar Ocaliva. Läkaren kan behöva kontrollera hur bra ditt blod koagulerar (levrar sig) när du tar läkemedel som t.ex. warfarin (ett läkemedel som underlättar blodflödet) tillsammans med Ocaliva.

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av Ocaliva under graviditet. Som en försiktighetsåtgärd bör du inte ta Ocaliva om du är gravid.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Din läkare kommer att avgöra om du bör avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ocaliva efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ocaliva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ocaliva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan behandlingen med Ocaliva påbörjas måste din leverstatus vara utredd. Om du har primär biliär kolangit med levercirros och symtom såsom vätska i buken eller förvirring (dekompenenserad levercirros) eller om du har helt blockerade gallvägar (lever, gallblåsa och gallgångar) ska detta fastställas (se avsnitt 2, *Ta inte Ocaliva* samt *Varningar och försiktighet*).

Den rekommenderade startdosen är en 5 mg tablett en gång dagligen.

Din läkare kan komma att justera dosen utifrån din leverfunktion eller om du får klåda som är svår att uthärda.

Beroende på kroppens gensvar efter 6 månader kan läkaren öka dosen till 10 mg en gång om dagen. Din läkare kommer att diskutera eventuell ändring av dosen med dig.

Du kan ta Ocaliva med eller utan mat. Om du tar gallsyrabindande resiner ska du ta detta läkemedel åtminstone 4 till 6 timmar före eller 4 till 6 timmar efter den gallsyrabindande resinen (se avsnittet ”Andra läkemedel och Ocaliva”).

Om du har tagit för stor mängd av Ocaliva

Om du av misstag tar för många tabletter kan du uppleva klåda eller leverbiverkningar, som t.ex. gulfärgning av huden. Kontakta omedelbart läkare eller åk till sjukhus för rådgivning.

Om du har glömt att ta Ocaliva

Hoppa över den missade dosen och ta din nästa dos när du normalt skulle ta den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Ocaliva

Du ska fortsätta att ta Ocaliva så länge som din läkare säger att du ska göra det. Sluta inte att ta medicinen utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta för din läkare eller apotekare om du upplever hudklåda eller att klådan förvärras medan du tar detta läkemedel. Hudklåda är en mycket vanlig biverkning (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) som vanligtvis uppkommer inom den första månaden efter påbörjad behandling med Ocaliva och som vanligen blir mindre svår med tiden.

Andra möjliga biverkningar kan vara:

Mycket vanliga biverkningar

- magont
- trötthetskänsla

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- rubbningar i sköldkörtelhormon
- yrsel
- snabb eller oregelbunden hjärtrytm (hjärtklappning)
- ont i munnen och halsen
- förstoppning
- kliande, torr och/eller röd hud (eksem)
- utslag
- värk i lederna
- svullnad av händer och fötter
- feber

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats efter att Ocaliva godkännts för försäljning, men det är inte känt hur vanligt förekommande de är:

- leversvikt
- ökning av bilirubin (ses i blodprov för leverfunktion)
- gulfärgning av ögon eller hud (gulsot)
- ärrbildning i levern (cirros)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan även rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra med mer information om det här läkemedlets säkerhet.

5. Hur Ocaliva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är obeticholsyra.
 - Ocaliva 5 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg obeticholsyra.
 - Ocaliva 10 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg obeticholsyra.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: Mikrokristallin cellulosa (E 460), natriumstärkelseglykolat (typ A) (se avsnitt 2, ”Ocaliva innehåller natrium”), magnesiumstearat.
 - Filmdragering: Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol, (E 1203), titandioxid (E 171), makrogol (3350) (E 1521), talk (E 553b), gul järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ocaliva 5 mg är en gul, 8 mm rund filmdragerad tablett märkt med ”INT” på ena sidan och ”5” på den andra sidan av den filmdragerade tabletten.
- Ocaliva 10 mg är en gul, 8 mm × 7 mm triangulär filmdragerad tablett märkt med ”INT” på ena sidan och ”10” på den andra sidan av den filmdragerade tabletten.

Förpackningsstorlekar

1 burk med 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk

Co.Louth
A91 P9KD
Irland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Abcur AB
Sverige
+47 800 16 689
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

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

Österreich

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

Polska

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.