

OCALIVA



Abcur

Filmdragerad tablett 10 mg

(Gul, 7,6 mm X 7,4 mm triangulär tablett märkt med "INT" på ena sidan och "10" på andra sidan.)

Gall- och leverterapi, Gallsyrepreparat

Aktiv substans:

Obeticholsyra

ATC-kod:

A05AA04

Läkemedel från Abcur omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

OCALIVA filmdragerad tablett 5 mg och 10 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 04/2024

▼ 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. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med dekompenenserad cirros (t.ex. Child-Pugh klass B eller C) eller en tidigare dekomensationsepisod (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Patienter med total gallvägsobstruktion.

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 Interaktioner).

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 dekompenenserad cirros (t.ex. Child-Pugh klass B eller C) eller en tidigare dekomensationsepisod (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Äldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Tabletten ska tas oralt, med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Leverbiverkningar

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

Några av dessa fall har förekommit hos patienter med dekomprimerad 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 dekomprimerad 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 Överdoser).

Alla patienter ska rutinemässigt övervakas med avseende på progression av PBC, däribland leverbiverkningar, med laboriemässiga 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 laboriemässigt 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 Kontraindikationer). 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 laboriemässigt 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 Dosering och Biverkningar).

Hiälpämnen

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

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).

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om obeticholsyra utsöndras i bröstmjolk. Baserat på djurstudier och avsedd farmakologi förväntas obeticholsyra inte påverka amningen eller tillväxten eller utvecklingen av ett ammande barn (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var klåda (63 %) och trötthet (22 %). Den vanligaste biverkning 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 (> 1/10), vanliga (> 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	
Muskuloskeletala 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 understödjande vård ges efter behov.

Farmakodynamik

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 fosfatas (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 µmol/l till 12 µmol/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 öknings (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 ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Minskning av ALP med åtminstone 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Totalt bilirubin mindre än eller lika med 1 gånger ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^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. $[n = \text{observerad responder}]/[N = \text{Intention to Treat (ITT)-population}]$); 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 gruppnivå

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 gruppnivå

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.

Pediatrisk 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 Dosering).

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.

Farmakokinetik

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.

Pediatrisk 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] $\text{eGFR} \geq 60$ och < 90 ml/min/1,73 m²), måttligt (MDRD $\text{eGFR} \geq 30$ och < 60 ml/min/1,73 m²) och kraftigt (MDRD $\text{eGFR} \geq 15$ 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 Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 medelvärden 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.

Prekliniska uppgifter

Gängse 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 upprepade doser 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 ammad av mödrar som fick obeticholsyra.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

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

30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF

Filmdragerad tablett 10 mg Gul, 7,6 mm X 7,4 mm triangulär tablett märkt med "INT" på ena sidan och "10" på andra sidan.

30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF