

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg obetikoolhapet.

Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg obetikoolhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane 8 mm ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „INT” ja teisel „5”.

Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane 8 mm × 7 mm kolmnurkne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „INT” ja teisel „10”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ocaliva koos ursodeoksükoolhappega on näidustatud primaarse biliaarse kolangiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega ei ole piisav või monoteerapiana täiskasvanutele, kes ei talu ursodeoksükoolhapet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist obetikoolhappega on vajalik teada, millises seisundis on patsiendi maks. Enne ravi alustamist tuleb määrata kindlaks, kas patsiendil on dekompenseeritud tsirroosi (sealhulgas Child-Pugh klass B või C) või on dekompensatsiooni varem esinenud, sest neile patsientidele on obetikoolhape vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Obetikoolhappe algannus on 5 mg üks kord ööpäevas esimese 6 kuu jooksul.

Pärast esimest 6 kuud suurendada annus maksimaalse annuseni 10 mg üks kord ööpäevas nendel patsientidel, kellel ei ole aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsus ja/või üldbilirubiini sisaldus piisavalt vähenenud ja kes taluvad obetikoolhapet.

Samal ajal kasutatava ursodeoksükoolhappe (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kes saavad obetikoolhapet.

Tegevus ja annuse kohandamine ägeda sügeluse korral

Tegevusstrateegiate hulka kuulub sapphappeid siduvate vaigude või antihistamiinide lisamine.

Patsientide puhul, kellel on sügeluse tõttu rasked talumatusereaktsioonid, tuleb kaaluda ühte või mitut järgmistest:

- võib vähendada obetikoolhappe annust:
 - 5 mg ülepäeviti patsientidele, kes ei talu 5 mg üks kord ööpäevas;
 - 5 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kes ei talu 10 mg üks kord ööpäevas.
- Obetikoolhappe annustamise võib kuni kaheks nädalaks ajutiselt katkestada ja alustada uuesti väiksemate annustega.
- Võttes arvesse taluvust, võib annust suurendada kuni annuseni 10 mg üks kord ööpäevas, et saavutada optimaalne ravivastus.

Patsientidel, kes kogevad endiselt talumatut sügelust, võib kaaluda obetikoolhappega ravi lõpetamist.

Sapphappeid siduvad vaigud

Patsiendid, kes manustavad sapphappeid siduvaid vaike, peavad võtma obetikoolhapet vähemalt 4 kuni 6 tundi enne või pärast sapphappeid siduva vaigu võtmist või võimalikult suure intervalliga (vt lõik 4.5).

Vahelejäänud annus

Annuse vahelejäämisel tuleb vahelejäänud annus ära jätta ja jätkata järgmise annusega tavalise ajakava järgi. Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, ei tohi võtta kahekordset annust.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Dekompenseeritud tsirroosiga (nt Child-Pugh klass B või C) või varem esinenud dekompenatsiooninähtudega patsientidele on obetikoolhappe vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eakad (≥ 65-aastased)

Andmed eakate patsientide kohta on piiratud. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine nõutav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine nõutav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub obetikoolhappe asjakohane kasutus lastel primaarse biliaarse kolangiidi näidustusel.

Manustamisviis

Tabletti tuleb võtta suu kaudu koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Dekompenseeritud tsirroosiga (nt Child-Pugh klass B või C) või varem esinenud dekompensatsiooninähuga patsiendid (vt lõik 4.4).
- Sapiteede täieliku obstruktsiooniga patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksaga seotud kõrvaltoimed

Obetikoolhappega ravitud primaarse biliaarse kolangiidiga patsientidel, kellel oli kas kompenseeritud või dekompenseeritud tsirroos, on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, mis on vahel surmaga lõppenud või vajanud maksa siirdamist.

Mõned neist juhtudest esinesid dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel, keda raviti sellele patsiendirühmale soovitatust suurema annusega; kuid maksa dekompensatsiooni ja puudulikkuse juhte esines ka soovitatud annust jätkuvalt saanud dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel.

Patsientidel, kes võtavad obetikoolhapet, on täheldatudalaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist. Samuti on täheldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni kliinilisi nähte ja sümptomeid. Neid nähte esines juba esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist. Maksaga seotud kõrvaltoimeid on peamiselt täheldatud annuste puhul, mis on suuremad kui maksimaalne soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.9).

Kõiki patsiente tuleb rutiinselt jälgida primaarse biliaarse kolangiidi progresseerumise, sealhulgas maksaga seotud kõrvaltoimete tekkimise suhtes, hinnates nii laboratoorselt kui ka kliiniliselt obetikoolhappega ravi lõpetamise vajadust. Patsiente, kellel on kõrge risk hepatiliseks dekompensatsiooniks, sh need, kellel esineb suurenenud bilirubiinisaldus, tõendeid portaalhüpertensiooni esinemise kohta (nt astsiit, gastroösofageaalsed veenilaiendid, püsiv trombotsütopeenia), samaaegne maksahaigus (nt autoimmuunne hepatiit, alkohoolne maksahaigus) ja/või raske samaaegne haigus, tuleb hoolikalt jälgida, et hinnata obetikoolhappega ravi lõpetamise vajadust.

Patsientidel, kelle puhul on laboratoorseid või kliinilisi tõendeid maksa dekompensatsiooni kohta (nt astsiit, kollatõbi, veenilaiendite veritsemine, maksa entsefalopaatia), sealhulgas haiguse progresseerumise kohta Child-Pugh B- või C-astmesse, tuleb ravi obetikoolhappega alatiseks lõpetada (vt lõik 4.3).

Ravi obetikoolhappega tuleb katkestada raske samaaegse haiguse ajal või patsientidel, kellel tekib kliiniliselt olulisi maksaga seotud kõrvaltoimeid, ning tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni. Pärast nähu kadumist või kui maksa dekompensatsiooni kohta ei ole laboratoorseid või kliinilisi tõendeid, tuleb kaaluda obetikoolhappega ravi taasalustamisega kaasnevaid võimalikke riske ja kasu.

Tugev sügelus

Tugev sügelus esines 23%-l obetikoolhappe 10 mg annusega rühma patsientidest, 19%-l obetikoolhappe tiitrimisega rühma patsientidest ja 7%-l platseeborühmade patsientidest. Aja mediaan tugeva sügeluse tekkimiseks oli obetikoolhappe 10 mg, obetikoolhappe tiitrimise ja platseeborühmade patsientide puhul vastavalt 11, 158 ja 75 päeva. Tegevusstrateegiate hulka kuuluvad sapphappeid siduvad vaigud või antihistamiinid, annuse vähendamine, vähendatud manustamissagedus ja/või annuse ajutine katkestamine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime obetikoolhappele

Sapphappeid siduvad vaigud

Sapphappeid siduvad vaigud, nagu kolestüramiin, kolestipool või kolesevelaam adsorbeerivad ja vähendavad sapphappe imendumist ning võivad vähendada obetikoolhappe efektiivsust. Sapphappeid siduvate vaikude manustamisel tuleb obetikoolhapet võtta vähemalt 4 kuni 6 tundi enne või pärast sapphapet siduva vaigu võtmist või võimalikult suure intervalliga.

Obetikoolhappe toime teistele ravimitele

Varfariin

Rahvusvahelist normaliseeritud suhe (INR) väheneb pärast varfariini ja obetikoolhappe koosmanustamist. INR-i vahemiku hoidmiseks tuleb obetikoolhappe ja varfariini koosmanustamisel jälgida INR-i ning vajadusel kohandada varfariini annust.

Koostoime kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 substraatidega

Obetikoolhappe võib suurendada kokkupuudet samal ajal kasutatavate ravimitega, mis on CYP1A2 substraadid. Kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 substraatide (nt teofülliin ja tisanidiin) raviseire on soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Obetikoolhappe kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Ocaliva kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas obetikoolhappe eritub rinnapiima. Loomkatsete ja ettenähtud farmakoloogia põhjal ei tohiks obetikoolhappe mõjutada imetamist või imetatava imiku kasvu ega arengut (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Ocaliva'ga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed inimeste fertiilsuse kohta puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset mõju fertiilsusele ega reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ocaliva ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid sügelus (63%) ja väsimus (22%). Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis tingis ravi katkestamise, oli sügelus. Enamik sügelustest tekkis esimese ravikuu jooksul ja taandus pideval annustamisel aja jooksul.

Tabel kõrvaltoimetega

Teatatud kõrvaltoimed obetikoolhappe kohta on loetletud allpool olevas tabelis MedDRA organsüsteemi klassi ja sageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedus PBC-ga patsientidel

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Endokriinsüsteemi häired		Kilpnäärme funktsiooni häire	
Närvisüsteemi häired		Pearinglus	
Südame häired		Südamepekslemine	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Orofarüngeaalne valu	
Seedetrakti häired	Valu ja ebamugavustunne kõhus	Kõhukinnisus	
Maksa ja sapiteede häired			Maksapuudulikkus, vere bilirubiinisalduse suurenemine, kollatõbi, maksatsirroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Ekseem, lööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Perifeersed tursed, palavik	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine

Kõrvaltoimeid, mis põhjustasid ravi katkestamise, oli obetikoolhappe tiitrimisrühmas 1%-l (sügelus) ja obetikoolhappe 10 mg rühmas 11%-l (sügelus ja väsimus).

Sügelus

Umbes 60%-l patsientidest oli III faasi uuringusse registreerimisel esinenud sügelust. Ravi ajal ilmnenud sügelus algas üldiselt esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Võrreldes patsientidega, kes alustasid annusega 10 mg üks kord ööpäevas obetikoolhappe 10 mg rühmas, oli patsientidel obetikoolhappe tiitrimisrühmas sügeluse esinemissagedus väiksem (vastavalt 70% ja 56%) ning sügelusest põhjustatud katkestamiste sagedus väiksem (vastavalt 10% ja 1%).

Sekkumist vajanud patsientide protsent (st annuse kohandamised, ravi katkestamised või ravi alustamine antihistamiinide või sapphappeid siduvate vaikutega) oli obetikoolhappe 10 mg rühmas 41%, obetikoolhappe tiitrimisrühmas 34% ja platseeborühmas 19%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim ühekordne obetikoolhappe annus tervetel vabatahtlikel on olnud 500 mg. 250 mg kordusannuseid on manustatud 12 järjestikusel päeval ning mõnedel katsealustel tekkis sügelus ja pöörduv maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Kliinilistes uuringutes esines PBC-ga patsientidel, kes said obetikoolhapet 25 mg üks kord ööpäevas (2,5-kordne suurim soovitatav annus) või 50 mg üks kord ööpäevas (5-kordne suurim soovitatav annus), annusest sõltuvat maksaga seotud kõrvaltoimete sagenemist (nt astsiit, primaarse biliaarse kolangiidi ägenemine, uuesti tekkinud kollasus) ning transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiini sisalduse suurenemist (rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri [ULN]). Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja pakkuda vajaduse kohaselt toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, sapphapped ja nende derivaadid, ATC-kood: A05AA04

Toimemehhanism

Obetikoolhappe on selektiivne ja tugev farnesoid X retseptori (FXR) agonist, mis on maksas ja sooles tugevalt ekspresseeritud nukleaarretseptor. FXR on sapphappe, põletikulise-, fibrootilise- ja metaboolsete radade peamine regulaator. FXR aktiveerimine vähendab sapphapete rakusisest kontsentratsiooni hepatotsüütides, summutades taassünteesi kolesteroolist ning suurendades ka sapphapete transporti hepatotsüütidest. Need mehhanismid piiravad ringleva sapphappe puuli suurust, edendades samal ajal sapinõristust maksast ja vähendades seega hepaatilist kokkupuudet sapphapetega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga paralleelrühmadega 12-kuulises uuringus (POISE) hinnati obetikoolhappe ohutust ja efektiivsust 216 PBC-ga patsiendil, kes võtsid ursodeoksükoolhapet (UDCA) vähemalt 12 kuud (stabiilne annus ≥ 3 kuud) või kes ei talunud UDCA-d ega võtnud UDCA-d ≥ 3 kuud. Patsiendid kaasati uuringusse, kui aluseline fosfataas (*alkaline phosphatase*, ALP) oli suurem või võrdne kui 1,67 korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja/või kui kogubilirubiin oli suurem kui $1 \times$ ULN, kuid vähem kui $2 \times$ ULN. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1 : 1) rühmadesse, kus nad said üks kord ööpäevas platseebot, 10 mg obetikoolhapet või obetikoolhappe tiitrimist (5 mg tiitritud 10 mg-ni 6 kuuga olenevalt terapeutilisest ravivastusest/taluvusest). Enamik (93%) patsientidest said ravi kombinatsioonis UDCA-ga ja väike arv patsiente (7%), kes ei talu UDCA-d, said monoterapijana kas platseebot, obetikoolhapet (10 mg) või obetikoolhappe tiitrimist (5 mg kuni 10 mg). ALP-i ja kogubilirubiini hinnati esmasel liitluse näitajal kategooriliste tunnustena, samuti pideva tunnusega ajas.

Uuringu populatsiooni kuulusid valdavalt naised (91%) ja valged (94%). Keskmine vanus oli 56 aastat, kusjuures enamik patsiente olid alla 65-aastased. Keskmised ravigeelsed ALP-väärtused olid vahemikus 316...327 U/L. Keskmised ravigeelsed kogubilirubiini väärtused olid vahemikus 10...12 $\mu\text{mol/l}$ kõigis ravirühmades, kus 92% patsientidest jäid normi piiresse.

Ravimisel 10 mg obetikoolhappesega või obetikoolhappe tiitrimisega (5...10 mg) saadi kliiniliselt ja statistiliselt olulised tõusud ($p < 0,0001$) võrreldes platseeboga nendel patsientidel, kes saavutasid

esmise liitlumisnäitaja uuringu kõikidel ajahetkedel (vt tabel 2). Ravivastused tekkisid juba teisel nädalal ja olid annusest sõltuvad (5 mg obetikoolhapet, võrreldes 10 mg 6 kuu jooksul, $p = 0,0358$).

Tabel 2. PBC-ga patsientide protsent, kes saavutasid UCDA^b-ga ja UCDA^b-ta gruppides esmase liitlumisnäitaja^a 6. ja 12. kuul.

	Obetikoolhappe 10 mg^c (N = 73)	Obetikoolhappe tiitrimine^c (N = 70)	Platseebo (N = 73)
6. kuu			
Ravile reageerinud patsiendid, n (%) Vastav 95% CI	37 (51) 39%, 62%	24 (34) 23%, 45%	5 (7) 1%, 13%
p-väärtus ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ei kohaldata
12. kuu			
Ravile reageerinud patsiendid, n (%) Vastav 95% CI	35 (48) 36%, 60%	32 (46) 34%, 58%	7 (10) 4%, 19%
p-väärtus ^d	< 0,0001	< 0,0001	Ei kohaldata
Esmase tulemusnäitaja komponendid^e			
ALP on vähem kui 1,67 korda üle normi ülemise piiri, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Vähenedmine ALP-iga vähemalt 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Kogubilirubiin on väiksem või võrdne ühekordse ULN-ga ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Ravivastuse saavutanud isikute osakaal, mis on defineeritud kui ALP, mis on vähem kui 1,67 korda üle normi ülemise piiri, kogubilirubiin on normi piirides ja ALP-i vähenemine on vähemalt 15%. Puuduvad väärtused arvestati vastamata jätmisena. 95% usaldusvahemiku (CI) arvutamiseks kasutati Fischeri täpset testi.

^b Uuringus oli 16 patsienti (7%), kes ravimit ei talunud ega saanud samaaegset UDCA-d: 6 patsienti (8%) 10 mg obetikoolhappe rühmas, 5 patsienti (7%) obetikoolhappe tiitrimise rühmas ja 5 patsienti (7%) platseeborühmas.

^c Patsiendid randomiseeriti (1 : 1 : 1), saama 10 mg obetikoolhapet üks kord ööpäevas kogu 12 uuringukuu jooksul, või obetikoolhappe tiitrimist (5 mg üks kord ööpäevas esimese 6 kuu jooksul koos võimalusega suurendada annust kuni 10 mg üks kord ööpäevas viimase 6 kuu jooksul, kui patsient talus obetikoolhapet, kuid ALP ületas normi ülemise piiri 1,67 korda või rohkem, ja/või kogubilirubiin oli üle normi ülemise piiri või ALP vähenes vähem kui 15%) või platseebot.

^d Obetikoolhappe tiitrimise ja obetikoolhappe 10 mg rühmad võrreldes platseeboga. P-väärtused on saadud, kasutades Cochran-Mantel-Haenszeli üldseose testi, mis on stratifitseeritud UDCA talumatuse ja ravieelse ALP-ga, mis on 3 korda suurem kui ULN ja/või AST-ga, mis on 2 korda suurem kui ULN, ja/või kogubilirubiiniga, mis on suurem kui ULN.

^e Ravivastuse määrad arvutati välja vaadeldud juhtumi analüüsi põhjal (st $[n = \text{vaadeldud vastaja}]/[N = \text{ravikavatsuslik (ITT) populatsioon}]$); patsientide protsent, kelle 12. kuu väärtused on obetikoolhappe 10 mg, obetikoolhappe tiitrimise ja platseeborühmas vastavalt 86%, 91% ja 96%.

^f Keskmine ravieelne kogubilirubiini väärtus oli 0,65 mg/dl ja oli normi piirides (st väiksem või võrdne ülemise piiriga) 92%-l uuringusse kaasatud patsientidest.

Keskmine ALP-i vähenemine

ALP-i keskmist vähenemist täheldati juba 2. nädalal ja see püsis 12 kuu jooksul patsientidel, kellel säilitati sama annus kogu 12 kuu jooksul. Obetikoolhappe tiitrimisrühma patsientide puhul, kelle obetikoolhappe annust suurendati annuselt 5 mg üks kord ööpäevas annuseni 10 mg üks kord ööpäevas, esines ALP-i lisavähendamist 12. kuul enamikul patsientidest.

Keskmine gammaglutamültransferaasi (GGT) vähenemine

Keskmine (95% CI) gammaglutamültransferaasi (GGT) aktiivsuse vähenemine oli 178 (137, 219) Ü/l obetikoolhappe 10 mg rühmas, 138 (102, 174) Ü/l obetikoolhappe tiitrimisrühmas ja 8 (-32, 48) Ü/l platseeborühmas.

Monoteraapia

Biokeemilist ravivastust obetikoolhappe monoteraapiale hinnati 51-l PBC-ga patsiendil, kelle ravieelne ALP oli 1,67 korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja/või kogubilirubiin üle normi ülemise piiri (24 patsienti said obetikoolhapet 10 mg üks kord ööpäevas ja 27 patsienti said platseebot). Analüüsitud koondandmed saadi III faasi randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga 12-kuulisest uuringust (POISE) ja randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga 3-kuulisest uuringust. 3. kuul saavutasid 9 (38%) obetikoolhappega ravitud patsientidest ravivastuse liitlulemusnäitajale võrreldes 1 (4%) platseeboga ravitud patsientidest. Keskmine (95% CI) ALP-i aktiivsuse vähenemine obetikoolhappega ravitud patsientide puhul oli 246 (165, 327) Ü/l võrreldes aktiivsuse suurenemisega 17 (-7, 42) Ü/l võrra platseeboga ravitud patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ocaliva'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta esmase biliarise kolangiidi (PBC) korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Obetikoolhappe imendumisel maksimaalsete plasmakontsentratsioonide (C_{max}) tekke aja mediaan (t_{max}) on umbes 2 tundi. Manustamine koos toiduga ei mõjuta obetikoolhappe imendumise ulatust.

Jaotumine

Inimese plasmavalkude seonduvus obetikoolhappe ja selle konjugaatidega on suurem kui 99%. Obetikoolhappe jaotusruumala on 618 l. Glüko- ja tauro-obetikoolhappe jaotusruumalad ei ole kindlaks määratud.

Biotransformatsioon

Obetikoolhappe on konjugeeritud glütsiini või tauriiniga maksas ja see sekreteeritakse sapiga. Need obetikoolhappe glütsiini ja tauriini konjugaadid imenduvad peensoolde, millega kaasneb enterohepaatiline retsirkulatsioon. Konjugaate saab dekonjugeerida niude- ja käärsoole mikrofloora kaudu, mis toob kaasa muundumise obetikoolhappeks, mis imendub tagasi või mis eritatakse väljaheitega, mis on peamiseks eliminatsioonirajaks.

Pärast obetikoolhappe igapäevast manustamist esines obetikoolhappe glütsiini ja tauriini konjugaatide kogunemist, millel on lähteravimiga sarnased farmakoloogilised toimed *in vitro*. Obetikoolhappe glütsiini ja tauriini konjugaatide metaboliit/lähteravim suhe oli pärast igapäevast manustamist vastavalt 13,8 ja 12,3. Moodustub kolmas obetikoolhappe metaboliit, 3-glükuroniid, kuid sel arvatakse olevat minimaalne farmakoloogiline toime.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud obetikoolhappe manustamist eritub rohkem kui 87% väljaheidetega. Uriiniga eritumine on alla 3%.

Annuse/aja proportsionaalsus

Pärast mitme annuse manustamist 5, 10 ja 25 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul tõusid proportsionaalselt obetikoolhappe süsteemse ekspositsiooni väärtused. Kokkupuude glüko- ja tauro-obetikoolhappe ning obetikoolhappega tõuseb annusega enam kui proportsionaalselt.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed eakate patsientide (≥ 65 -aastased) kohta on piiratud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi järgi, mis on välja töötatud üle 65-aastaste patsientide andmete põhjal, ei tohiks vanus oluliselt mõjutada obetikoolhappe väljumist vereringest.

Lapsed

Farmakokineetilisi uuringuid ei ole obetikoolhappega tehtud alla 18-aastastel patsientidel.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et sugu ei mõjuta obetikoolhappe farmakokineetikat.

Rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et rass ei mõjuta arvatavasti obetikoolhappe farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Spetsiaalses ühe annusega farmakokineetika uuringus, milles kasutati 25 mg obetikoolhapet, suurenesid kerge (MDRD (*modification of diet in renal disease*, valem hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse arvutamiseks) $eGFR \geq 60$ ja < 90 ml/min/1,73 m²), mõõduka (MDRD $eGFR \geq 30$ ja < 60 ml/min/1,73 m²) ja raske (MDRD $eGFR \geq 15$ ja < 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega uuringus osalejatel obetikoolhappe ja selle konjugaatide plasmakontsentratsioonid ligikaudu 1,4 kuni 1,6 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Seda vähest suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Maksakahjustus

Obetikoolhapet metaboliseeritakse maksas ja soolestikus. Obetikoolhappe, selle aktiivsete konjugaatide ja endogeensete sapphapete süsteemne saadavus võrreldes tervete kontrollisikutega tõuseb patsientidel, kellel esineb mõõdukas ja raske maksakahjustus (vastavalt Child-Pugh klass B ja C) (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kerge maksakahjustuse (Child-Pugh' klass A) mõju obetikoolhappe farmakokineetikale oli ebaoluline, seega ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Patsientidel, kellel on kerge, mõõdukas ja raske maksakahjustus (vastavalt Child-Pugh' klass A, B ja C), tõusis kogu obetikoolhappe keskmine AUC, obetikoolhappe ja selle kahe aktiivse konjugaadi summa, vastavalt 1,13, 4 ja 17 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega, kes said 10 mg obetikoolhappe ühekordse annuse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, fertiilsuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Obetikoolhappe suukaudne manustamine hiirtele, rottidele ja koertele annusega, mis on üle mittetäheldatava kahjuliku toime taseme (NOAEL), näitas korduvtoksilisuse uuringutes peamiselt mõju maksa ning sapiteede süsteemile. Nende hulgas on maksa kaalu suurenemine, muutused seerumi keemilistes näitajates (ALAT, ASAT, LDH, ALP, GGT ja/või bilirubiin) ja makro-/mikroskoopilised muutused. Kõik muutused olid manustamise katkestamisel pöörduvad ja kooskõlas ning ennustavad annust piiravat toksilisust inimestele (süsteemne ekspositsioon üle mittetäheldatava kahjuliku toime taseme oli 24 korda kõrgem kui inimesele soovitatud maksimaalse annuse korral). Rottide pre- ja postnataalse toksilisuse uuringus leiti obetikoolhappe tauro-konjugaati nendel poegadel, keda imetasid emasloomad, kellele annustati obetikoolhapet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol), osaliselt hüdrolüüsitud (E 1203)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool (3350) (E 1521)
Talk (E 553b)
Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, millel on lastekindel polüpropüleenkork ja pitseeritud alumiiniumfooliumiga.

Pakendi suurused: 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. detsember 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

III LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Sekkuv uuring 747-302: Kirjeldus: Ocaliva efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks peab müügiloa hoidja korraldama topeltpimedat, randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskuselise kinnitava uuringu 747-302, mis uurib Ocaliva raviga seotud kliinilist kasu primaarse biliaarse kolangiidiga (PBC) patsientidel, kes kliiniliste tulemusnäitajate järgi ei allu ravile UDCA-ga või ei talu ravi UDCA-ga, ning esitama selle uuringu tulemused. Põhjendus: uurida obetikoolhappe mõju primaarse biliaarse kolangiidiga patsientide kliinilistele ravitulemustele.	Lõpparuanne: 2023
Sekkuv uuring 747-401: Kirjeldus: Ocaliva efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks peab müügiloa hoidja korraldama topeltpimedat, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringu 747-401, mis hindab Ocaliva efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat primaarse biliaarse kolangiidiga (PBC) ja mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel. Põhjendus: uurida kauglearenenud maksahaigusega populatsiooni andmete puudumisega seotud määramatust.	Lõpparuanne: 2023

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
obetikoolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg obetikoolhapet.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1139/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1139/003 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ocaliva 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
obetikoolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg obetikoolhapet.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1139/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1139/003 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
obetikoolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg obetikoolhapet.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1139/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1139/004 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ocaliva 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT 10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
obetikoolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg obetikoolhapet.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1139/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1139/004 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid obetikoolhape

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ocaliva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ocaliva võtmist
3. Kuidas Ocaliva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ocaliva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ocaliva ja milleks seda kasutatakse

Ocaliva sisaldab toimeainena obetikoolhapet (farnesoidi X-retseptori agonist), mis aitab parandada maksatalitlust, vähendades sapi tootmist ja kogunemist maksas ning samuti vähendades põletikku.

Seda ravimit kasutatakse raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on maksahaigus, mida tuntakse primaarse biliaarse kolangiidina, kas eraldiseisvalt või koos teise ravimi, ursodeoksükoolhappega.

2. Mida on vaja teada enne Ocaliva võtmist

Ocaliva't ei tohi võtta

- kui olete obetikoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on primaarne biliaarne kolangiit koos maksatsirroosiga, selliste sümptomitega nagu vedeliku kogunemine kõhupiirkonda või segasus (dekompenseeritud maksatsirroos);
- kui teil on sapiteede (maks, sapipõis ja sapijuhad) täielik ummistus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ocaliva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie maksafunktsioon halveneb, võib teie arstil olla vajalik teie ravi Ocaliva'ga katkestada või lõpetada. Arst teeb teile vereanalüüsid, et jälgida teie maksa tervist ravi alustamisel ja regulaarselt pärast seda.

Ocaliva võtmisel võib tekkida sügelus, mis võib vahel raskekujuliseks muutuda (tugev sügelus või sügelus suurel osal kehal). Teie arst võib määrata teile sügeluse raviks teisi ravimeid või kohandada teil Ocaliva annust. Kui teil tekib sügelus, mida on raske taluda, rääkige oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Ocaliva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti teavitage oma arsti, kui võtate nn sapphappeid siduvaid vaike (kolestüramiin, kolestipool, kolesevelaam), mida kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks, kuna need võivad Ocaliva mõju vähendada. Kui võtate mõnda nendest ravimitest, võtke Ocaliva vähemalt 4 kuni 6 tundi enne või pärast sapphappeid siduvate vaikude võtmist, andes nii palju aega kui võimalik.

Mõnede ravimite sisaldus, näiteks teofülliin (ravim, mis aitab hingamisel) või tisanidiin (ravim, mis leevendab lihaste jäikust ning kokkutõmbumust), võib suurenedä ja seda peab Ocaliva võtmise ajal jälgima teie arst. Arst võib pidada vajalikuks jälgida, kui hästi teie veri hüübib, kui kasutate ravimeid, nagu varfariin (ravim, mis aitab parandada verevoolu), koos Ocaliva'ga.

Rasedus

Ocaliva kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kogemusi. Ettevaatusena on parem vältida Ocaliva kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub inimese rinnapiima. Teie arst otsustab, kas imetamine tuleb katkestada või ravi Ocaliva'ga tuleb katkestada/jätkata, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ocaliva sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ocaliva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist Ocaliva'ga on vaja teada teie maksa seisundit. Tuleb kindlaks määrata, kas teil on primaarne biliaarne kolangiit koos maksatsirroosiga, selliste sümptomitega nagu vedeliku kogunemine kõhupiirkonda või segasus (dekompenseeritud maksatsirroos) või kas teil on sapiteede (maks, sapipõis ja sapijuhad) täielik ummistus (vt lõik 2 „Ocaliva't ei tohi võtta“, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Soovitav algannus on üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

Teie arst võib kohandada annust sõltuvalt teie maksafunktsioonist või kui kogete raskesti talutavat sügelust.

Olenevalt teie keha reageerimisest ravile võib teie arst 6 kuu pärast annust suurendada annuseni 10 mg üks kord ööpäevas. Teie arst arutab mis tahes annuste muutmist teiega.

Võite Ocaliva't võtta koos toiduga või ilma. Kui võtate sapphappeid siduvaid vaikusid, võtke seda ravimit vähemalt 4 kuni 6 tundi enne või pärast sapphappeid siduvate vaikude võtmist (vt lõik „Muud ravimid ja Ocaliva“).

Kui te võtate Ocaliva't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate kogemata liiga palju tablette, võivad teil tekkida sügelus või maksaga seotud kõrvaltoimed nagu naha kollasus. Küsige viivitamatult nõu arstilt või haiglast.

Kui te unustate Ocaliva't võtta

Jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Ocaliva võtmise

Peaksite võtma Ocaliva't nii kaua, kuni teie arst on määranud. Ärge lõpetage ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib nahasügelus või sügelus muutub selle ravimi võtmisel tugevamaks, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Üldiselt on nahasügelus väga levinud kõrvaltoime (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), mis algab esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist Ocaliva'ga ja selle tõsidus väheneb aja jooksul.

Muud võimalikud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

- kõhuvalu;
- väsimustunne.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kilpnäärmehormooni ebaregulaarsus;
- pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südametegevus (puperdamine);
- valu suus ja kurgus;
- kõhukinnisus;
- sügelus, kuiv ja/või punetav nahk (ekseem);
- lööve;
- valu liigestes;
- käte ja jalgade paistetused;
- palavik.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Alates Ocaliva turuletoomisest on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus ei ole teada:

- maksapuudulikkus;
- bilirubiinisalduse suurenemine (maksa vereanalüüs);
- silmade või naha kollasus (kollatõbi);
- maksa armistumine (tsirroos).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ocaliva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ocaliva sisaldab

- Toimeaine on obetikoolhape.
 - Ocaliva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg obetikoolhapet.
 - Ocaliva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg obetikoolhapet.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E 460), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) (vt lõigus 2 „Ocaliva sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E 1203), titaandioksiid (E 171), makrogool (3350) (E 1521); talk (E 553b), kollane raudoksiid (E 172).

Kuidas Ocaliva välja näeb ja pakendi sisu

- Ocaliva 5 mg on kollane 8 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „INT” ja teisel küljel „5”.
- Ocaliva 10 mg on kollane 8 mm × 7 mm kolmnurkne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „INT” ja teisel küljel „10”.

Pakendi suurused

1 pudel, milles on 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Services

Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Ελλάδα

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

España

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

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Malta

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

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Norge

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

Österreich

Advanz Pharma Österreich
GmbH
Tel: +43 800 298 022

Polska

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

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 800 819 926

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Avstrija
Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.