

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete

Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg obetikatne kiseline.

Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg obetikatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete

Žuta, okrugla tableta promjera 8 mm s utisnutim „INT“ na jednoj strani i „5“ na drugoj strani.

Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete

Žuta tableta trokutastog oblika, veličine 8 mm × 7 mm s utisnutim „INT“ na jednoj strani i „10“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ocaliva indiciran je za liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (poznatog i kao primarna bilijarna ciroza, PBC) u kombinaciji s ursodeoksikolatnom kiselinom (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u odraslih s neadekvatnim odgovorom na UDCA ili kao monoterapija u odraslih koji ne podnose UDCA.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Prije početka liječenja obetikatnom kiselinom mora biti poznat status jetrene funkcije bolesnika. Prije početka liječenja mora se utvrditi da bolesnik nema dekompenziranu cirozu (uključujući Child-Pugh stadij B ili C) ili da prethodno nije imao epizodu dekompenzacije, jer je primjena obetikatne kiseline kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Početna doza obetikatolne kiseline je 5 mg jedanput dnevno tijekom prvih 6 mjeseci. U bolesnika koji nisu postigli odgovarajuće sniženje alkalne fosfataze (ALP) i/ili ukupnog bilirubina nakon 6 mjeseci liječenja, a dobro podnose obetikatolnu kiselinu, povećajte dozu na maksimalnu dozu od 10 mg jedanput dnevno.

Nije potrebna prilagodba doze UDCA-a koja se primjenjuje istodobno u bolesnika koji primaju obetikatolnu kiselinu.

#### Zbrinjavanje i prilagodba doze za teški svrbež

Strategije zbrinjavanja uključuju dodatak smola koje vežu žučne kiseline ili antihistaminika.

Za bolesnike u kojih se javlja teška nepodnošljivost zbog svrbeža, razmotrite jedno ili više od sljedećeg:

- Doza obetikatolne kiseline može se smanjiti na:
  - 5 mg svaki drugi dan, za bolesnike koji ne podnose 5 mg jedanput dnevno
  - 5 mg jedanput dnevno, za bolesnike koji ne podnose 10 mg jedanput dnevno
- Primjena obetikatolne kiseline može se privremeno prekinuti na najdulje 2 tjedna, nakon čega slijedi ponovno uvođenje sa smanjenom dozom.
- Doza se može povećati na 10 mg jedanput dnevno, ovisno o podnošljivosti, kako bi se postigao optimalan odgovor.

U bolesnika u kojih se i dalje javlja perzistirajući nepodnošljivi svrbež može se razmotriti prekid liječenja obetikatolnom kiselinom.

#### Smole koje vežu žučne kiseline

Bolesnici koji uzimaju smole koje vežu žučne kiseline, obetikatolnu kiselinu trebaju uzimati najmanje 4 do 6 sati prije ili 4 do 6 sati poslije uzimanja smole koja veže žučne kiseline, ili u što je moguće većem intervalu (vidjeti dio 4.5).

#### Zaboravljena doza

Ako bolesnik zaboravi uzeti dozu, zaboravljenu dozu treba preskočiti te nastaviti od sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Obetikatolna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s dekompenziranom cirozom (npr. Child-Pugh stadij B ili C) ili prethodnom epizodom dekompenzacije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

##### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Postoje ograničeni podaci za starije bolesnike. Za starije bolesnike nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene obetikatolne kiseline u pedijatrijskoj populaciji u liječenju PBC-a.

#### Način primjene

Tabletu treba uzeti peroralno s hranom ili bez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s dekompenziranom cirozom (npr. Child-Pugh stadij B ili C) ili prethodnom epizodom dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s kompletnom bilijarnom opstrukcijom.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Štetni događaji povezani s jetrom

U bolesnika s PBC-om i kompenziranom ili dekompenziranom cirozom koji su se liječili obetikolatnom kiselinom prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad sa smrtnim ishodom ili posljedičnom transplantacijom jetre.

Neki od tih slučajeva javili su se u bolesnika s dekompenziranom cirozom kada su liječeni dozom većom od preporučene za tu populaciju bolesnika; međutim, slučajevi dekompenzacije i zatajenja jetre prijavljivani su i u bolesnika s dekompenziranom cirozom koji su primali preporučenu dozu lijeka.

Povećanja razina alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) opažena su u bolesnika koji su uzimali obetikolatnu kiselinu. Također su opaženi klinički znakovi i simptomi jetrene dekompenzacije. Ovi su se događaji javili već tijekom prvog mjeseca liječenja. Štetni događaji povezani s jetrom prije svega su opaženi pri dozama višim od najviše preporučene doze od 10 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.9).

Sve je bolesnike potrebno rutinski pratiti zbog moguće progresije PBC-a, što uključuje jetrene nuspojave, a uz provođenje laboratorijske i kliničke procjene, kako bi se odredilo treba li prekinuti primjenu obetikolatne kiseline. Bolesnike s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre, uključujući one s povišenim razinama bilirubina, znakovima portalne hipertenzije (npr. ascites, varikoziteti jednjaka i želuca, perzistirajuća trombocitopenija), istodobno prisutnom bolešću jetre (npr. autoimuni hepatitis, alkoholna bolest jetre) i/ili teškom interkurentnom bolešću, potrebno je pažljivo pratiti kako bi se odredilo treba li prekinuti primjenu obetikolatne kiseline.

Liječenje obetikolatnom kiselinom mora se trajno prekinuti u bolesnika s laboratorijskim ili kliničkim znakovima dekompenzacije jetre (npr. ascites, žutica, krvarenje varikoziteta, hepatalna encefalopatija), uključujući progresiju u Child-Pugh stadij B ili C (vidjeti dio 4.3).

Liječenje obetikolatnom kiselinom mora se privremeno prekinuti tijekom teške interkurentne bolesti ili u slučaju klinički značajnih jetrenih nuspojava te je u bolesnika potrebno pratiti pokazatelje jetrene funkcije. Ako nakon oporavka nema laboratorijskih ili kliničkih znakova dekompenzacije jetre, trebaju se razmotriti mogući rizici i koristi ponovnog uvođenja liječenja obetikolatnom kiselinom.

#### Teški svrbež

Teški je svrbež prijavljen u 23% bolesnika u skupini koja je primala obetikolatnu kiselinu u dozi od 10 mg dnevno, u 19% bolesnika u skupini u kojoj je titrirana doza obetikolatne kiseline te u 7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Medijan vremena do nastupa teškog svrbeža iznosio je 11 dana za bolesnike u skupini koja je primala obetikolatnu kiselinu u dozi od 10 mg, 158 dana za skupinu u kojoj se titrirala doza obetikolatne kiseline te 75 dana za skupinu koja je primala placebo. Strategije zbrinjavanja uključuju dodatak smola koje vežu žučne kiseline ili antihistaminika, smanjenje doze, smanjenje učestalosti doziranja i/ili privremeni prekid doziranja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Utjecaj drugih lijekova na obetikatnu kiselinu

#### Smole koje vežu žučne kiseline

Smole koje vežu žučne kiseline kao što su kolestiramin, kolestipol ili kolesevelam adsorbiraju i smanjuju apsorpciju žučnih kiselina i mogu smanjiti djelotvornost obetikatne kiseline. Ako se istodobno primjenjuju smole koje vežu žučne kiseline, obetikatnu kiselinu je potrebno uzeti najmanje 4 do 6 sati prije ili 4 do 6 sati poslije uzimanja smole koja veže žučne kiseline ili u što je moguće većem intervalu.

### Utjecaj obetikatne kiseline na druge lijekove

#### Varfarin

Međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalized Ratio*, INR) snižen je nakon istodobne primjene varfarina i obetikatne kiseline. Potrebno je pratiti vrijednosti INR-a i, prema potrebi, prilagoditi dozu varfarina kako bi se održao ciljani raspon INR-a pri istodobnoj primjeni obetikatne kiseline i varfarina.

#### Interakcije sa supstratima CYP1A2 uskog terapijskog indeksa

Obetikatna kiselina može povećati izloženost istodobno primijenjenim lijekovima koji su supstrati CYP1A2. Preporučuje se terapijsko praćenje supstrata CYP1A2 uskog terapijskog indeksa (primjerice, teofilina i tizanidina).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni obetikatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Ocaliva tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se obetikatna kiselina u majčino mlijeko. Na temelju ispitivanja na životinjama i predviđene farmakologije, ne očekuje se da obetikatna kiselina utječe na dojenje ili rast ili razvoj dojenčeta (vidjeti dio 5.3). Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Ocaliva uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakve izravne ili neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ocaliva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su svrbež (63%) i umor (22%). Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja bila je svrbež. Većina slučajeva svrbeža javila se unutar prvog mjeseca liječenja te su se tijekom vremena povukli nastavkom doziranja.

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene za obetikatnu kiselinu navedene su u tablici u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1. Učestalost nuspojava u bolesnika s PBC-om**

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Endokrini poremećaji		abnormalna funkcija štitnjače	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica	
Srčani poremećaji		palpitacije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		orofaringealna bol	
Poremećaji probavnog sustava	bol i nelagoda u abdomenu	konstipacija	
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, porast bilirubina u krvi, žutica, ciroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	ekcem, osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	periferni edem, pireksija	

### Opis odabranih nuspojava

#### Prekid liječenja

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su zastupljene s 1% (svrbež) u skupini u kojoj se titrirala doza obetikatne kiseline te s 11% (svrbež i umor) u skupini koja je primala obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg.

#### Svrbež

Približno 60% bolesnika imalo je u anamnezi svrbež po uključanju u ispitivanje faze III. Svrbež koji se javio tijekom liječenja općenito se javljao unutar prvog mjeseca nakon početka liječenja.

U odnosu na bolesnike koji su započeli s 10 mg jedanput dnevno u skupini koja je primala obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg, bolesnici u skupini u kojoj se titrirala doza obetikatne kiseline imali su manju incidenciju svrbeža (70% u odnosu na 56%) i manju stopu prekida liječenja zbog svrbeža (10% u odnosu na 1%).

Postotci bolesnika u kojih se zahtijevala intervencija (tj. prilagodba doze, prekid liječenja ili uvođenje antihistaminika ili smola koje vežu žučne kiseline) bili su 41% u skupini koja je primala obetikatnu

kiselinu u dozi od 10 mg, 34% u skupini u kojoj se titrirala doza obetikatne kiseline i 19% u skupini koja je primala placebo.

#### Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Najviša izloženost jednoj dozi obetikatne kiseline u zdravih dobrovoljaca bila je pri dozi od 500 mg. Ponovljene doze od 250 mg primijenjene su tijekom 12 uzastopnih dana te su neki ispitanici imali svrbež i reverzibilna povišenja jetrenih transaminaza. U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s PBC-om koji su primali obetikatnu kiselinu u dozi od 25 mg jedanput dnevno (2,5 puta više od najviše preporučene doze) ili 50 mg jedanput dnevno (5 puta više od najviše preporučene doze) javila su se povišenja incidencije jetrenih nuspojava povezana s dozom (primjerice, ascites, razbuktavanje primarnog bilijarnog kolangitisa, nova pojava žutice) te povišenja transaminaza i bilirubina (do više od 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]). U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo promatrati te, prema potrebi, primijeniti suportivnu skrb.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo, pripravci žučnih kiselina. ATK oznaka: A05AA04

#### Mehanizam djelovanja

Obetikatna kiselina je selektivni i potentni agonist za farnezoid X receptor (FXR), nuklearni receptor koji se eksplicira u visokim razinama u jetri i crijevima. Smatra se da je FXR ključni regulator žučnih kiselina, upalnih, fibrotičkih i metaboličkih putova. Aktivacija FXR-a snižava intracelularne koncentracije žučnih kiselina u hepatocitima supresijom *de novo* sinteze iz kolesterola kao i povećanjem prijenosa žučnih kiselina izvan hepatocita. Ovi mehanizmi ograničavaju ukupnu količinu žučnih kiselina u cirkulaciji istodobno promičući kolerezu te tako smanjujući jetrenu izloženost žučnim kiselinama.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III s paralelnim skupinama u trajanju od 12 mjeseci (POISE) procijenjena je sigurnost i djelotvornost obetikatne kiseline u 216 bolesnika s PBC-om koji su uzimali UDCA tijekom najmanje 12 mjeseci (stabilna doza tijekom  $\geq 3$  mjeseca) ili koji nisu podnosili UDCA i nisu primali UDCA tijekom  $\geq 3$  mjeseca. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako je razina alkalne fosfataze (ALP) bila veća od ili jednaka 1,67 puta gornja granica normale (GGN) i/ili ako je ukupni bilirubin bio veći od  $1 \times$  GGN, no manji od  $2 \times$  GGN. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) kako bi primili placebo jedanput dnevno, obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg ili titriranu dozu obetikatne kiseline (5 mg titrirano na 10 mg nakon 6 mjeseci ovisno o terapijskom odgovoru/podnošljivosti). Većina (93%) bolesnika primila je liječenje u kombinaciji s UDCA, dok je mali broj bolesnika (7%) koji nisu podnosili UDCA primio placebo, obetikatnu kiselinu (10 mg) ili titriranu dozu obetikatne kiseline (5 mg do 10 mg) kao monoterapiju. ALP i ukupni bilirubin ocijenjeni su kao kategoričke varijable u primarnom kompozitnom ishodu te kao kontinuirane varijable tijekom vremena.

Populaciju u ispitivanju činile su pretežno žene (91%) i bijelci (94%). Srednja vrijednost dobi bila je 56 godina, dok je većina bolesnika bila mlađa od 65 godina. Srednje početne vrijednosti ALP-a bile su u rasponu od 316 U/l do 327 U/l. Srednje početne vrijednosti ukupnog bilirubina bile su u rasponu od 10 µmol/l do 12 µmol/l u svim terapijskim skupinama, s 92% bolesnika unutar normalnog raspona.

Liječenje obetikatnom kiselinom u dozi od 10 mg ili titriranom dozom obetikatne kiseline (5 mg do 10 mg) rezultiralo je klinički i statistički značajnim povećanjem ( $p < 0,0001$ ) broja bolesnika koji su postigli primarni kompozitni ishod u svim vremenskim točkama ispitivanja u odnosu na placebo (vidjeti tablicu 2). Odgovori su se javili već u 2. tjednu te su bili ovisni o dozi (obetikatna kiselina u dozi od 5 mg u usporedbi s 10 mg u 6. mjesecu liječenja,  $p = 0,0358$ ).

**Tablica 2. Postotak bolesnika s PBC-om koji su postigli primarni kompozitni ishod<sup>a</sup> u 6. i 12. mjesecu liječenja sa ili bez UDCA<sup>b</sup>**

	<b>Obetikatna kiselina 10 mg<sup>c</sup> (N = 73)</b>	<b>Obetikatna kiselina titracija<sup>c</sup> (N = 70)</b>	<b>Placebo (N = 73)</b>
<b>6. mjesec</b>			
Bolesnici s odgovorom na liječenje, n (%) Odgovarajući 95-postotni CI	37 (51) 39%, 62%	24 (34) 23%, 45%	5 (7) 1%, 13%
p-vrijednost <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NP
<b>12. mjesec</b>			
Bolesnici s odgovorom na liječenje, n (%) Odgovarajući 95-postotni CI	35 (48) 36%, 60%	32 (46) 34%, 58%	7 (10) 4%, 19%
p-vrijednost <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NP
<b>Komponente primarnog ishoda<sup>e</sup></b>			
ALP manji od 1,67 puta GGN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Smanjenje ALP-a od najmanje 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Ukupni bilirubin manji od ili jednak 1 puta GGN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Postotak ispitanika koji su postigli odgovor definirano kao ALP manji od 1,67 puta GGN, ukupni bilirubin unutar normalnog raspona te sniženje ALP-a od najmanje 15%. Vrijednosti koje nedostaju smatrale su se kao nedostatak odgovora. Fisherov egzaktni test upotrijebljen je za izračun 95-postotnih intervala pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*, CI).

<sup>b</sup> U ispitivanju je bilo 16 bolesnika (7%) koji nisu podnosili i nisu istodobno primili UDCA: 6 bolesnika (8%) u skupini koja je primala obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg, 5 bolesnika (7%) u skupini u kojoj je titrirana doza obetikatne kiseline i 5 bolesnika (7%) u skupini koja je primala placebo.

<sup>c</sup> Bolesnici su randomizirani (1:1:1) kako bi primili obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg jedanput dnevno tijekom ukupnog trajanja ispitivanja od 12 mjeseci ili titriranu dozu obetikatne kiseline (5 mg jedanput dnevno tijekom početnih 6 mjeseci, s opcijom povećanja na 10 mg jedanput dnevno tijekom zadnjih 6 mjeseci, ako je bolesnik podnosio obetikatnu kiselinu, ali je imao ALP 1,67 puta GGN ili veći i/ili ukupni bilirubin iznad GGN-a ili smanjenje ALP-a manje od 15%) ili placebo.

<sup>d</sup> Skupina u kojoj je titrirana doza obetikatne kiseline i skupina koja je primala 10 mg obetikatne kiseline naspram skupine na placebo. P-vrijednosti su dobivene uporabom Cochran–Mantel–Haenszelovog testa opće povezanosti stratificiranog na nepodnošenje UDCA i razine ALP-a prije liječenja veće od 3 puta GGN i/ili AST-a veće od 2-puta GGN i/ili ukupni bilirubin veći od GGN.

<sup>e</sup> Stope odgovora izračunate su na temelju analize opaženih slučajeva (tj.  $[n = \text{opaženi bolesnik s odgovorom na liječenje}]/[N = \text{ITT populacija}]$ ); postotak bolesnika s vrijednostima u 12. mjesecu iznosi 86% za obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg, 91% za titriranu dozu obetikatne kiseline i 96% za skupinu koja je primala placebo.

<sup>f</sup> Srednja početna vrijednost ukupnog bilirubina bila je 0,65 mg/dl te je bila unutar normalnog raspona (tj. manja od ili jednaka GGN-u) u 92% uključenih bolesnika.



### Srednja vrijednost smanjenja razine ALP-a

Srednja vrijednost smanjenja razine ALP-a je opažena već u 2. tjednu te su održana do 12. mjeseca za bolesnike koji su održavani na istoj dozi tijekom 12 mjeseci. Za bolesnike u skupini titrirane doze obetikatne kiseline kojima je doza obetikatne kiseline povišena s 5 mg jedanput dnevno na 10 mg jedanput dnevno, dodatna smanjenja razine ALP-a opažena su u 12. mjesecu u većine bolesnika.

### Srednja vrijednost smanjenja razine gama-glutamil transferaze (GGT)

Srednje (95% CI) smanjenje razine GGT-a iznosilo je 178 (137, 219) U/l u skupini koja je primala obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg, 138 (102, 174) U/l u skupini titrirane doze obetikatne kiseline i 8 (-32, 48) U/l u skupini koja je primala placebo.

### Monoterapija

Pedeset jedan bolesnik s PBC-om s početnom razinom ALP-a 1,67 puta GGN ili većom i/ili ukupnim bilirubinom većim od GGN-a procijenjen je za biokemijski odgovor na obetikatnu kiselinu u monoterapiji (24 bolesnika primala su obetikatnu kiselinu u dozi od 10 mg jedanput dnevno dok je 27 bolesnika primalo placebo) u objedinjenoj analizi podataka iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog 12-mjesečnog ispitivanja faze III (POISE) te iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog tromjesečnog ispitivanja. U 3. je mjesecu 9 (38%) bolesnika liječenih obetikatnom kiselinom postiglo odgovor na kompozitni ishod u usporedbi s jednim (4%) bolesnikom koji je liječen placebo. Srednja vrijednost (95% CI) smanjenja razine ALP-a u bolesnika liječenih obetikatnom kiselinom bila je 246 (165, 327) U/l u usporedbi s povećanjem od 17 (-7, 42) U/l u bolesnika liječenih placebo.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ocaliva u svim podskupinama pedijatrijske populacije za PBC (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Obetikatna kiselina se apsorbira s vršnim koncentracijama u plazmi ( $C_{max}$ ) u medijanu vremena ( $t_{max}$ ) od približno 2 sata. Istodobna primjena s hranom ne mijenja opseg apsorpcije obetikatne kiseline.

### Distribucija

Vezanje obetikatne kiseline i njenih konjugata na proteine u ljudskoj plazmi veće je od 99%. Volumen distribucije obetikatne kiseline je 618 l. Volumen distribucije gliko- i tauro-obetikatne kiseline nije utvrđen.

### Biotransformacija

Obetikatna kiselina se konjugira s glicinom ili taurinom u jetri te se izlučuje u žuč. Ovi glicinski i taurinski konjugati obetikatne kiseline apsorbiraju se u tanko crijevo što dovodi do enterohepatičke recirkulacije. Konjugati se mogu dekonjugirati u ileumu i kolonu crijevnom mikrobiotom, što dovodi

do konverzije obetikolatne kiseline koja se može ponovno apsorbirati ili izlučiti u stolicu, što je primarni put eliminacije.

Nakon svakodnevne primjene obetikolatne kiseline, došlo je do akumulacije glicinskih i taurinskih konjugata obetikolatne kiseline koji imaju *in vitro* farmakološka djelovanja slična izvornom lijeku. Nakon svakodnevne primjene, omjer metabolita i izvornog lijeka za glicinske konjugate obetikolatne kiseline iznosio je 13,8 odnosno za taurinske 12,3. Stvara se dodatni treći metabolit obetikolatne kiseline, 3-glukoronid, no smatra se da ima minimalno farmakološko djelovanje.

### Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene obetikolatne kiseline više od 87% izlučuje se putem stolice. Izlučivanje putem mokraće manje je od 3%.

### Proporcionalnost doze i vremena

Nakon primjene višestrukih doza od 5, 10 i 25 mg jedanput dnevno tijekom 14 dana, sistemske izloženosti obetikolatne kiseline povećavaju se proporcionalno dozi. Izloženosti gliko-obetikolatne kiseline i tauro-obetikolatne kiseline te ukupne obetikolatne kiseline povećavaju se više nego proporcionalno s dozom.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Farmakokinetički podaci u starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina) su ograničeni. Analiza populacijske farmakokinetike, razvijena korištenjem podataka od bolesnika starosti do 65 godina, ukazuje da se ne očekuje da će dob značajno utjecati na klirens obetikolatne kiseline iz cirkulacije.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s obetikolatnom kiselinom u bolesnika mlađih od 18 godina.

#### Spol

Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje da spol ne utječe na farmakokinetiku obetikolatne kiseline.

#### Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje da se ne očekuje da će rasa utjecati na farmakokinetiku obetikolatne kiseline.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju farmakokinetike jednokratne doze s 25 mg obetikolatne kiseline, izloženost obetikolatnoj kiselini i njezinim konjugatima u plazmi bila je povećana za približno 1,4 do 1,6 puta u ispitanika s blagim (MDRD eGFR [eGFR prema formuli iz ispitivanja Modifikacija prehrane kod bubrežne bolesti, engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD]  $\geq 60$  i  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umjerenim (MDRD eGFR  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teškim (MDRD eGFR  $\geq 15$  i  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s izloženošću u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. To blago povećanje ne smatra se klinički značajnim.

## Oštećenje funkcije jetre

Obetikatna se kiselina metabolizira u jetri i crijevima. Sistemska izloženost obetikatne kiseline, njezinih aktivnih konjugata i endogenih žučnih kiselina povišena je u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (odnosno Child-Pugh stadijem B i C) u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) na farmakokinetiku obetikatne kiseline bio je zanemariv. Stoga, prilagodba doze nije nužna za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre.

U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C), srednja vrijednost AUC ukupne obetikatne kiseline, zbroja obetikatne kiseline i njezina dva aktivna konjugata, povećao se 1,13; 4 odnosno 17 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre nakon primjene jedne doze od 10 mg obetikatne kiseline.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Peroralna primjena obetikatne kiseline iznad razine bez opaženih štetnih učinaka (engl. no-observed-adverse-effect level, NOAEL) u miševa, štakora i pasa u pivotalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze rezultirala je primarno učincima na hepatobilijarni sustav. To je uključivalo povećanje težine jetre, promjene biokemijskih parametara seruma (ALT, AST, LDH, ALP, GGT i/ili bilirubin) te makroskopske /mikroskopske promjene. Sve promjene bile su reverzibilne s prekidom doziranja te su konzistentne s toksičnošću koja ograničava dozu i predviđaju je (sistemska izloženost pri razini NOAEL bila je do 24 puta viša od one opažene pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi). U prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora, tauro-konjugat obetikatne kiseline pronađen je u mladunčadi koje su dojile ženke koje su primale obetikatnu kiselinu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E 460)  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E 1203)  
titanijev dioksid (E 171)  
makrogol (3350) (E 1521)  
talk (E 553b)  
željezov oksid, žuti (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem koji djeci onemogućuje otvaranje i zalijepljenom zaštitnom aluminijskom folijom.

Veličina pakiranja: 30 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. prosinca 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. studenog 2022

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p><b>Intervencijsko ispitivanje 747-302:</b></p> <p>Opis: Kako bi potvrdio djelotvornost i sigurnost lijeka Ocaliva, nositelj odobrenja mora provesti ispitivanje i podnijeti rezultate ispitivanja 747-302, konfirmatorno dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje koje istražuje kliničku korist povezanu s liječenjem lijekom Ocaliva u bolesnika s PBC-om koji nisu odgovorili ili ne podnose liječenje UDCA-om na temelju kliničkih mjera ishoda.</p> <p>Obrazloženje: u svrhu ispitivanja učinka obetikolatne kiseline na kliničke ishode u ispitanika s PBC-om</p>	Završno izvješće: 2023.
<p><b>Intervencijsko ispitivanje 747-401:</b></p> <p>Opis: Kako bi potvrdio djelotvornost i sigurnost lijeka Ocaliva, nositelj odobrenja mora provesti ispitivanje i podnijeti rezultate ispitivanja 747-401, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje za procjenu djelotvornosti, sigurnosti i farmakokinetike lijeka Ocaliva u bolesnika s PBC-om i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.</p> <p>Obrazloženje: u svrhu ispitivanja neizvjesnosti povezanih s nedostatkom podataka u populaciji s više uznapredovalom bolesti jetre</p>	Završno izvješće: 2023.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA 5 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete  
obetikolatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg obetikolatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1139/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/16/1139/003 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ocaliva 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU 5 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete  
obetikolatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg obetikolatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1139/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/16/1139/003 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA 10 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete  
obetikolatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg obetikolatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1139/002 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/16/1139/004 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ocaliva 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU 10 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete  
obetikolatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži i 10 mg obetikolatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1139/002 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/16/1139/004 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete

### Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete

obetikolatna kiselina

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži**

#### **Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Ocaliva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Ocaliva
3. Kako uzimati lijek Ocaliva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ocaliva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Ocaliva i za što se koristi**

Ocaliva sadrži djelatnu tvar obetikolatnu kiselinu (agonist farnezoid X receptora) koja pomaže u poboljšanju funkcije jetre smanjenjem stvaranja i nakupljanja žuči u jetri te također smanjenjem upale.

Ovaj se lijek koristi za liječenje odraslih bolesnika s jednom vrstom bolesti jetre koja se naziva primarni bilijarni kolangitis (također poznat i kao primarna bilijarna ciroza), bilo samostalno ili zajedno s drugim lijekom, ursodeoksikolatnom kiselinom.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Ocaliva**

##### **Nemojte uzimati lijek Ocaliva**

- ako ste alergični na obetikolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate primarni bilijarni kolangitis i cirozu jetre koji su praćeni simptomima kao što su nakupljanje tekućine u trbuhu ili smetenost (dekompenzirana ciroza jetre).
- ako imate potpuno začepljenje žučnog sustava (jetra, žučni mjehur i žučni kanali).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Ocaliva.

Liječnik će možda trebati privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Ocaliva ako Vam se funkcija jetre pogorša. Liječnik će provesti pretrage krvi kako bi pratio zdravlje Vaše jetre kada počnete liječenje te redovito nakon toga.

Tijekom uzimanja lijeka Ocaliva može se javiti svrbež koji ponekad može postati jako izražen (jak

svrbež ili svrbež gotovo posvuda po tijelu). Liječnik Vam može propisati druge lijekove za liječenje svrbeža ili prilagoditi dozu lijeka Ocaliva. Ako se pojavi svrbež koji teško podnosite, obratite se svom liječniku.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

### **Drugi lijekovi i Ocaliva**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate takozvane smole koje vežu žučne kiseline (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam) koje se uzimaju za snižavanje razina kolesterola u krvi jer one mogu smanjiti učinak lijeka Ocaliva. Ako uzimate bilo koji od tih lijekova, lijek Ocaliva uzmite najmanje 4 do 6 sati prije ili 4 do 6 sati poslije uzimanja smole koja veže žučne kiseline, u što je moguće većem razmaku.

Razine nekih lijekova kao što je teofilin (lijek koji olakšava disanje) ili tizanidin (lijek za ublažavanje ukočenosti i ograničene pokretljivosti mišića) mogu se povisiti te ih Vaš liječnik treba nadgledati dok uzimate lijek Ocaliva. Vaš će liječnik možda trebati nadgledati koliko dobro se vaša krv zgrušava dok uzimate lijekove kao što je varfarin (lijek koji razrjeđuje krv) s lijekom Ocaliva.

### **Trudnoća**

Nema iskustava s primjenom lijeka Ocaliva u trudnoći. Kao mjera opreza, ne smijete uzimati lijek Ocaliva ako ste trudni.

### **Dojenje**

Nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko u ljudi. Vaš će liječnik odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Ocaliva uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za vas.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **Ocaliva sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek Ocaliva**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije početka liječenja lijekom Ocaliva, mora se utvrditi kakvo je stanje Vaše jetre. Potrebno je utvrditi imate li primarni bilijarni kolangitis i cirozu jetre koji su praćeni simptomima poput nakupljanja tekućine u trbuhu ili smetenosti (dekompenzirana ciroza jetre) ili potpuno začepljenje žučnog sustava (jetra, žučni mjehur i žučni vodovi) (pogledajte dio 2, „Nemojte uzimati lijek Ocaliva“, „Upozorenja i mjere opreza“).

Preporučena početna doza je jedna filmom obložena tableta od 5 mg jedanput dnevno.

Liječnik može prilagoditi Vašu dozu ovisno o funkciji jetre ili ako iskusite svrbež koji teško podnosite.

Ovisno o odgovoru Vašeg organizma nakon 6 mjeseci, liječnik Vam može povisiti dozu na 10 mg jedanput dnevno. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o svim promjenama doze.

Lijek Ocaliva možete uzimati s hranom ili bez nje. Ako uzimate smole koje vežu žučne kiseline, ovaj lijek uzmite najmanje 4 do 6 sati prije ili najmanje 4 do 6 sati nakon uzimanja smola koje vežu žučne

kiseline (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Ocaliva“).

#### **Ako uzmete više lijeka Ocaliva nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do svrbeža ili nuspojava povezanih s jetrom kao što je žutilo kože. Odmah se obratite liječniku ili savjet potražite u bolnici.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Ocaliva**

Preskočite dozu koju ste propustili uzeti i uzmite sljedeću dozu u vrijeme u koje biste je normalno uzeli. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Ocaliva**

Lijek Ocaliva trebate uzimati onoliko dugo koliko Vam to kaže liječnik. Nemojte prestati uzimati lijek bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako se u Vas javi svrbež kože (pruritus) ili se svrbež pogoršava tijekom uzimanja ovog lijeka. Općenito se svrbež kože, što je vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba), javlja tijekom prvog mjeseca od početka liječenja lijekom Ocaliva te se njegova jačina smanjuje tijekom vremena.

Ostale moguće nuspojave su:

#### **Vrlo česte nuspojave**

- bol u trbuhu
- osjećaj umora

#### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- nepravilnosti hormona štitnjače
- omaglica
- brzi ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije)
- bol u ustima i grlu
- zatvor
- svrbež, suhoća i/ili crvenilo kože (ekcem)
- osip
- bol u zglobovima
- oticanje šaka i stopala
- vrućica

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon što je lijek Ocaliva stavljen u promet, ali nije poznato koliko često se javljaju:

- zatajenje jetre
- porast bilirubina (krvna pretraga koja pokazuje funkciju jetre)
- žuta boja bjeloočnica ili kože (žutica)
- stvaranje ožiljaka u jetri (ciroza)

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Ocaliva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Ocaliva sadrži

- Djelatna tvar je obetikatna kiselina.
  - Ocaliva 5 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg obetikatne kiseline.
  - Ocaliva 10 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg obetikatne kiseline.
- Ostali sastojci su:
  - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E 460), natrijev škroboglikolat, vrsta A (pogledajte dio 2 „Ocaliva sadrži natrij“), magnezijev stearat.
  - Film-ovojnica: poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E 1203), titanijev dioksid (E 171), makrogol (3350) (E 1521), talk (E 553b), žuti željezov oksid (E 172).

### Kako Ocaliva izgleda i sadržaj pakiranja

- Ocaliva 5 mg je žuta, okrugla, filmom obložena tableta promjera 8 mm s utisnutim „INT“ s jedne strane i „5“ s druge strane filmom obložene tablete.
- Ocaliva 10 mg je žuta filmom obložena tableta, trokutastog oblika, veličine 8 mm × 7 mm s utisnutim „INT“ s jedne strane i „10“ s druge strane filmom obložene tablete.

### Veličine pakiranja

1 boca s 30 ili 100 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Irska

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +370 672 12222

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Тел: +359 88 6666096

**Luxembourg/Luxemburg**

Advanz Pharma France SAS  
France

**Česká republika**

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

Tél/Tel.: +33 176 701 049

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +36 1 3192633

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Nederland  
Tel: +43 1 5037244

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leedu  
Tel: +370 672 12222

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Advanz Pharma Österreich  
GmbH  
Tel: +43 800 298 022

**España**

Advanz Pharma Specialty  
Medicine Spain, S.L.U

**Polska**

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

Tel: +34 900 834 889

**France**

Advanz Pharma France SAS  
Tél: +33 176 701 049

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Austrija  
Tel: +43 1 5037244

**Ireland**

Advanz Pharma Limited  
Ireland  
Tel: +353 1800 851 119

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Lietuva  
Tel: +370 672 12222

**Portugal**

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

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +407 303 522 42

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Avstrija  
Tel: +43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421 902 566 333

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanz Pharma Limited  
Ireland  
Tel: +353 1800 851 119

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.