

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ocaliva 5 mg filmtabletta

Ocaliva 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ocaliva 5 mg filmtabletta

5 mg obetikólsavat tartalmaz filmtablettánként.

Ocaliva 10 mg filmtabletta

10 mg obetikólsavat tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Ocaliva 5 mg filmtabletta

Sárga, 8 mm-es kerek tablettá, egyik oldalán „INT”, a másik oldalán „5” mélynyomásos jellel ellátva.

Ocaliva 10 mg filmtabletta

Sárga, 8 mm × 7 mm-es háromszögletű tablettá, egyik oldalán „INT”, a másik oldalán „10” mélynyomásos jellel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ocaliva a primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésére javallott urzodezoxikólsavval (UDCA) kombinálva olyan felnőtteknél, akik nem adnak megfelelő terápiás választ az UDCA-ra, illetve monoterápiában olyan felnőtteknél, akik nem tolerálják az UDCA-t.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az obetikólsav-kezelés megkezdése előtt ismerni kell a beteg májfunkciós státuszát. A kezelés megkezdése előtt meg kell állapítani, hogy a betegnek van-e dekompenzált cirrhosisa (beleértve a Child–Pugh B vagy C stádiumot), vagy korábban fellépett-e nála dekompenzációs esemény, mivel az obetikólsav alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az obetikólsav kezdő dózisa 5 mg naponta egyszer az első 6 hónapban.

Az első 6 hónap eltelte után azoknál a betegeknél, akiknél nem következett be megfelelő csökkenés az alkalikus foszfatáz (ALP) és/vagy az összbilirubin szintjében, és akik tolerálják az obetikólsavat, a dózist emelni kell legfeljebb naponta egyszeri 10 mg-ra.

Az obetikólsavval kezelt betegeknél az egyidejűleg alkalmazott UDCA dózisát nem kell módosítani.

Kezelés és dózismódosítás súlyos viszketés esetén

A kezelési stratégiák közé tartozik a kezelés kiegészítése epesavkötő gyantákkal vagy antihisztaminokkal.

Azoknál a betegeknél, akiknél viszketés miatti súlyos intolerabilitás észlelhető, meg kell fontolni az alábbiak közül egyet vagy többet:

- Az obetikólsav dózisa csökkenthető az alábbiak szerint:
 - másnaponta 5 mg, a napi egyszeri 5 mg-os dózissal szemben intoleráns betegeknél
 - naponta egyszer 5 mg, a napi egyszeri 10 mg-os dózissal szemben intoleráns betegeknél
- Az obetikólsav adagolása átmenetileg felfüggeszthető legfeljebb 2 hétre, majd az adagolás újrakezdhető csökkentett dózissal.
- A tolerálhatóságtól függően a dózis tovább emelhető napi egyszeri 10 mg-ig, az optimális terápiás válasz elérése érdekében.

Az obetikólsav-kezelés leállítása mérlegelhető azoknál a betegeknél, akik továbbra is perzisztáló, tolerálhatatlan viszketés tapasztalnak.

Epesavkötő gyanták

Az epesavkötő gyantákat szedő betegeknél az obetikólsavat legalább 4 és 6 óra közötti időtartammal az epesavkötő gyanta bevétele előtt, vagy 4 és 6 óra közötti időtartammal annak bevétele után, illetve a lehető legnagyobb időközönként kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, azt ki kell hagyni, és a következő dózist a szokásos adagolási rendnek megfelelően kell bevenni. Nem szabad két dózist bevenni a kimaradt dózis pótlására.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az obetikólsav alkalmazása ellenjavallt dekompenzált cirrhosisban szenvedő (pl. Child–Pugh B vagy C stádiumú) vagy korábban dekompenzációs eseményen átesett betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idősek (≥ 65 éves életkor)

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az időskorú betegekre vonatkozóan. Időskorú betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az obetikólsavnak gyermekek és serdülők esetén a PBC kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A tablettát táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Dekompenzált cirrrosisban szenvedő (pl. Child–Pugh B vagy C stádiumú) vagy korábban dekompenzációs eseményen átesett betegek (lásd 4.4 pont).
- Teljes epeút-elzáródással élő betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepaticus nemkívánatos események

Esetenként halálos kimenetelű vagy májtranszplantációval végződő májelégtelenségről számoltak be vagy kompenzált, vagy dekompenzált cirrrosisban szenvedő PBC-s betegek obetikólsav-kezelése során egyaránt.

A dekompenzált cirrrosisos betegeknél ezeknek az eseteknek a némelyike akkor következett be, amikor az adott betegpopuláció számára javasoltnál nagyobb dózissal kezelték őket; azonban hepaticus dekompenzációról és májelégtelenségről beszámoltak dekompenzált cirrrosisos betegeknél akkor is, amikor a javasolt dózist kapták.

Obetikólsavat szedő betegeknél a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT [ASAT]) szintjének emelkedését figyelték meg. Hepaticus dekompenzáció okozta klinikai jeleket és tüneteket is megfigyeltek. Ezek az események már a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Májjal kapcsolatos nemkívánatos eseményeket főként a napi egyszeri 10 mg-os, legnagyobb javasolt dózissal magasabb dózisok adásakor figyeltek meg (lásd 4.9 pont).

Minden betegnél laboratóriumi és klinikai értékelésekkel, rutinszerűen monitorozni kell a PBC – beleértve a májjal kapcsolatos mellékhatások – esetleges progresszióját annak érdekében, hogy meg lehessen állapítani, szükség van-e az obetikólsav-kezelés leállítására. Szorosan kell monitorozni a hepaticus dekompenzáció fokozott kockázatának kitett betegeket, beleértve azokat, akiknél a bilirubinszint emelkedett, portalis hypertóniára utaló jelek állnak fenn (pl. ascites, gastrooesophagealis varixok, perzisztáló thrombocytopenia), kísérő májbetegség (pl. autoimmun hepatitis, alkoholos májbetegség) és/vagy súlyos egyidejű betegség van jelen, annak érdekében, hogy meg lehessen állapítani, szükség van-e az obetikólsav-kezelés leállítására.

Az obetikólsav-kezelést végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél hepaticus dekompenzáció jelenléte bizonyítható laboratóriumi vizsgálatokkal vagy klinikailag (pl. ascites, sárgaság, varixvérzés, hepaticus encephalopathia), beleértve a betegség progresszióját Child–Pugh B vagy C stádiumba (lásd 4.3 pont).

Az obetikólsav-kezelést félbe kell szakítani súlyos egyidejű betegség jelentkezése esetén, valamint azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős hepaticus mellékhatások lépnek fel, továbbá monitorozni kell a betegek májfunkcióját. A mellékhatások megszűnése után, és ha nincsenek hepaticus dekompenzációra utaló laboratóriumi vagy klinikai bizonyítékok, mérlegelni kell az obetikólsav-kezelés újraindításának esetleges kockázatait és előnyeit.

Súlyos viszketés

Súlyos viszketés jelentettek az obetikólsav 10 mg kezelési csoportban lévő betegek 23%-ánál, az obetikólsav titrálási csoportban lévő betegek 19%-ánál és a placebo kezelési csoportban lévő betegek 7%-ánál. A súlyos viszketés jelentkezéséig eltelt idő mediánértéke sorrendben 11, 158 és 75 nap volt az obetikólsav 10 mg, obetikólsav titrálási, illetve placebo kezelési csoportokban. A kezelési stratégiák közé tartozik a kezelés kiegészítése epesavkötő gyantákkal vagy antihisztaminokkal, a dózis csökkentése, az adagolási gyakoriság csökkentése és/vagy az adagolás átmeneti felfüggesztése (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az obetikólsavra

Epesavkötő gyanták

Az epesavkötő gyanták – például a kolesztiramin, a kolesztipol és a koleszevelám – kötődnek az epesavkötő gyantákhoz, és csökkentik azok felszívódását, ezáltal mérsékelhetik az obetikólsav hatásosságát. Epesavkötő gyanták egyidejű alkalmazásakor az obetikólsavat legalább 4 és 6 óra közötti időtartammal az epesavkötő gyanta bevétele előtt vagy 4 és 6 óra közötti időtartammal annak bevétele után, illetve a lehető legnagyobb időközönként kell bevenni (lásd 4.5 pont).

Az obetikólsav hatása más gyógyszerekre

Warfarin

Warfarin és obetikólsav együttes adását követően csökken a nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio, INR). Obetikólsav és warfarin együttes adásakor a kitűzött INR célérték fenntartása érdekében az INR értékét folyamatosan ellenőrizni, a warfarin dózisát pedig szükség esetén csökkenteni kell.

Kölcsönhatás szűk terápiás indexű CYP1A2-szubsztrátokkal

Az obetikólsav hatására növekedhet az egyidejűleg alkalmazott, CYP1A2-szubsztrátnak minősülő gyógyszerek expozíciója. Javasolt a szűk terápiás indexű CYP1A2-szubsztrátok (pl. teofillin és tinazidin) terápiás monitorozása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az obetikólsav terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Ocaliva alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az obetikólsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek és a kívánt farmakológiai hatások alapján az obetikólsav várhatóan nem befolyásolja a szoptatást vagy az anyatejjel táplált gyermek növekedését, fejlődését (lásd 5.3 pont). Az Ocaliva alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Humán termékenységgel kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt hatásokat a termékenység vagy reprodukció tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ocaliva nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a viszketés (63%) és a kimerültség (22%) volt. A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a viszketés volt. Az esetek többségében a viszketés a kezelés első hónapjában jelentkezett, és a gyógyszer adagolásának folytatása mellett általában egy idő múlva megszűnt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint tartalmazza azoknak a mellékhatásoknak a felsorolását, amelyeket az obetikólsav-kezeléssel összefüggésben jelentettek. Gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A mellékhatások gyakorisága PBC-s betegeknél

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek		Kóros pajzsmirigy funkció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívdobogásérzés	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Oropharyngealis fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom és diszkomfort	Obstipatio	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májelégtelenség, emelkedett bilirubin-vérszint, sárgaság, cirrhosis hepatis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Viszketés	Ekcéma, kiütés	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Peripheriás oedema, pyrexia	

Kiválasztott mellékhatások leírása

A kezelés megszakítása

A kezelés megszakításához vezető mellékhatások a betegek 1%-ánál fordultak elő az obetikólsav titrálási csoportban (viszketés), illetve a betegek 11%-ánál az obetikólsav 10 mg kezelési csoportban (viszketés és kimerültség).

Viszketés

A betegek körülbelül 60%-ának a kórelőzményében szerepelt viszketés a III. fázisú vizsgálatba történő bevonáskor. A kezeléssel összefüggő viszketés általában a kezelés elkezdését követő egy hónapon belül kialakult.

Az obetikoálsav 10 mg kezelési csoportban a kezelést napi egyszeri 10 mg dózissal elkezdő betegekhez képest az obetikoálsav titrálási csoportban lévőknél a viszketés előfordulási gyakorisága kisebb volt (70%, illetve 56%), és a kezelés viszketés miatti megszakításának aránya is alacsonyabb volt (10%, illetve 1%).

A beavatkozásra (dózismódosítás, kezelés megszakítása, antihisztaminok vagy epesavkötő gyanták alkalmazása) szoruló betegek aránya 41% volt az obetikoálsav 10 mg csoportban, 34% az obetikoálsav titrálási csoportban, illetve 19% a placebo csoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az obetikoálsav egészséges önkénteseknél alkalmazott legnagyobb egyszeri dózisa 500 mg volt. 250 mg ismételt dózisokat adtak 12, egymást követő napig, és a vizsgálati alanyok némelyikénél viszketés és a máj transzamináz-szintjeinek visszafordítható emelkedését figyelték meg. A klinikai vizsgálatokban azok a PBC-s betegek, akik naponta egyszer kaptak 25 mg obetikoálsavat (a legmagasabb javasolt dózis 2,5-szeresét) vagy naponta egyszer 50 mg dózist (a legmagasabb javasolt dózis 5-szörösét), azt tapasztalták, hogy a májjal kapcsolatos mellékhatásoknak (pl. ascites, primer biliaris cholangitis fellobbanása, újonnan kialakult sárgaság), valamint a transzamináz- és bilirubinszint emelkedésének (akár a normálérték felső határának [ULN] 3-szorosát is meghaladóan) az előfordulási gyakorisága a dózistól függően emelkedett. Túlادagolás esetén a beteget gondosan obszerválni kell, és esettől függően szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: epe- és májterápia, epesavak és származékaik, ATC-kód: A05AA04

Hatásmechanizmus

Az obetikoálsav egy, a májban és a bélben nagy mennyiségben expresszálandó nukleáris receptor, a farnezoid X receptor (FXR) szelektív, potens agonistája. A feltételezések szerint az FXR kulcsszerepet játszik az epesav, valamint a gyulladáscsökkentő, fibrotikus és metabolikus útvonalak szabályozásában. Az aktiválódott FXR csökkenti a hepatocytákban az epesavak intracelluláris koncentrációját azáltal, hogy elnyomja a koleszterinből történő *de novo* szintézist, és növeli az epesavaknak a hepatocytákból kifelé irányuló transzportját. Ezek a mechanizmusok korlátozzák a keringő epesavállomány teljes nagyságát, miközben elősegítik a choleresist, ezáltal csökkentve az epesavak hepaticus expozícióját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 12 hónapig tartó, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálatban (POISE) az obetikoálsav biztonságosságát és hatásosságát értékelték 216, olyan PBC-s

betegnél, aki legalább 12 hónapig (legalább 3 hónapig stabil dózisban) szedett UDCA-t, vagy aki nem tolerálta az UDCA-t, és nem kapott UDCA-t legalább 3 hónapig. A betegeket akkor választották be a vizsgálatba, ha az alkalikus foszfatáz (ALP) szintje a normálérték felső határának (ULN) legalább 1,67-szorososa volt, és/vagy ha az összbilirubin szintje az ULN érték 1-szeresénél magasabb, de a 2-szeresénél alacsonyabb volt. A betegeket randomizálták (1:1:1 arányban) napi egyszeri placebo kezelésre, obetikólsav 10 mg kezelésre vagy obetikólsav titrálási kezelésre (a 6. hónapban az 5 mg emelése 10 mg-ra, a terápiás válasz/tolerálhatóság függvényében). A betegek többsége (93%-a) UDCA-val kombinált kezelést kapott, és egy kis részük (7%), amely nem tolerálta az UDCA-t, monoterápiában alkalmazott placebót, obetikólsavat (10 mg) vagy obetikólsav titrálási dózist (5 mg-ról 10 mg-ra) kapott. Az ALP és az összbilirubin szintjét kategorikus változókként értékelték az elsődleges összetett végpontban, valamint folyamatos változókként az idő függvényében.

A vizsgált populáció túlnyomórészt nő (91%) és fehér bőrű (94%) volt. Az átlagéletkor 56 év volt, a betegek többsége 65 év alatti. A kiindulási átlagos ALP-értékek 316 E/l és 327 E/l közötti tartományban mozogtak. A kiindulási átlagos összbilirubin-értékek 10 µmol/l és 12 µmol/l közötti tartományban voltak az összes kezelési csoportot figyelembe véve, a betegek 92%-ánál a normál tartományon belül.

Az obetikólsav 10 mg vagy obetikólsav titrálási dózisos (5 mg-ról 10 mg-ra) kezelés azoknak a betegeknél a számának a placebohoz viszonyított, klinikailag és statisztikailag jelentős emelkedését ($p < 0,0001$) eredményezte, akik valamennyi vizsgálati időpontban elérték az elsődleges összetett végpontot (lásd 2. táblázat). A terápiás válasz már 2 hét eltelte után jelentkezett, és dózisfüggő volt (obetikólsav 5 mg-os dózis 10 mg-os dózissal összehasonlítva a 6. hónapban, $p = 0,0358$).

2. táblázat. Az elsődleges összetett végpontot^a a 6. hónapban és a 12. hónapban UDCA-val vagy UDCA nélkül^b elért PBC-s betegek százalékos aránya

	Obetikólsav 10 mg^c (N = 73)	Obetikólsav titrálás^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
6. hónap			
Kezelésre reagálók, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Megfelelő 95%-os CI	39%, 62%	23%, 45%	1%, 13%
p-érték ^d	< 0,0001	< 0,0001	N.a.
12. hónap			
Válaszadók, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Megfelelő 95%-os CI	36%, 60%	34%, 58%	4%, 19%
p-érték ^d	< 0,0001	< 0,0001	N.a.
Elsődleges végpont komponensei^e			
ALP-szint alacsonyabb az ULN 1,67-szorosánál, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Legalább 15%-os csökkenés az ALP-ben, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Összbilirubin szintje legfeljebb az ULN 1-szerese ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a A terápiás választ adó vizsgálati alanyok százalékos aránya; a terápiás válasz meghatározása: az ALP szintje alacsonyabb az ULN 1,67-szorosánál, az összbilirubin szintje a normál tartományon belül van, és az ALP szintje legalább 15%-kal csökkent. A hiányzó értékeket a terápiás válasz hiányának minősítették. A 95%-os konfidenciaintervallumokat (CI-eket) a Fisher-féle egzakt próbával számították ki.

^b A vizsgálatban 16 olyan beteg volt (7%), aki nem tolerálta azt, ezért nem kapott egyidejűleg UDCA-t: 6 beteg (8%) az obetikólsav 10 mg kezelési csoportban, 5 beteg (7%) az obetikólsav titrálási dózisos csoportban és 5 beteg (7%) a placebo kezelési csoportban.

^c A betegeket randomizálták (1:1:1 arányban) vagy napi egyszeri obetikólsav 10 mg kezelésre a vizsgálat 12 hónapos teljes időtartamára, vagy obetikólsav titrálási dózisos kezelésre (5 mg naponta egyszer az első 6 hónapra, az utolsó 6 hónapra napi egyszeri 10 mg dózissal emelés lehetőségével, ha a beteg tolerálta az

obetikólsavat, de az ALP-szintje az ULN legalább 1,67-szorosa volt és/vagy az összbilirubinszintje meghaladta az ULN értéket, illetve az ALP-szintje kevesebb mint 150%-kal csökkent), vagy placebo kezelésre.

^d Obetikólsav titrálási dózis és obetikólsav 10 mg placebóval összehasonlítva. A p-értékeket a Cochran–Mantel–Haenszel-féle általános asszociációs teszttel számították ki, amelyet a következők szerint stratifikáltak: UDCA-val szembeni intolerancia, valamint a kezelés előtti ALP-szint magasabb, mint az ULN érték 3-szorosa és/vagy az ASAT-szint magasabb, mint az ULN érték 2-szerese és/vagy összbilirubinszint magasabb, mint az ULN érték.

^e A terápiás válaszok arányát a megfigyelt esetek elemzése (azaz $[n = \text{megfigyelt válaszadó}]/[N = \text{kezelni tervezett (Intention to Treat, ITT) populáció}]$) alapján számították ki; a 12. hónapban értékkel rendelkező betegek aránya 86%, 91% és 96% az obetikólsav 10 mg, obetikólsav titrálási, illetve placebo kezelési csoport esetében.

^f Az átlagos kiindulási összbilirubinszint 0,65 mg/dl volt, és a normál tartományon belül maradt (azaz nem haladta meg az ULN értéket) a vizsgálatba bevont betegek 92%-ánál.

Az ALP-szint átlagos csökkenése

Az ALP-szint átlagos csökkenését már a 2. héten megfigyelték, és az a 12. hónapig megmaradt azoknál a betegeknél, akik ugyanazt a dózist kapták 12 hónapon keresztül. Az obetikólsav titrálási csoportban azoknak a betegeknél a többségénél, akiknél a dózist napi egyszeri 5 mg-ról napi egyszeri 10 mg-ra emelték, az ALP-szint további csökkenését figyelték meg a 12. hónapban.

A gamma-glutamil-transzferáz (GGT) szintjének átlagos csökkenése

A GGT-szint átlagos (95%-os CI) csökkenése 178 (137, 219) E/l volt az obetikólsav 10 mg kezelési csoportban, 138 (102, 174) E/l az obetikólsav titrálási csoportban, illetve 8 (–32, 48) E/l a placebo kezelési csoportban.

Monoterápia

Ötvenegy olyan PBC-s betegnél, akiknek a kiindulási ALP-szintje az ULN érték legalább 1,67-szorosa és/vagy összbilirubinszintje az ULN érték felett volt, értékelték az obetikólsav-monoterápiára adott biokémiai választ a 12 hónapig tartó, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-csoportos vizsgálatból (POISE), valamint egy 3 hónapig tartó randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatból származó adatok összesített elemzése keretében (24 beteg 10 mg obetikólsavat kapott naponta egyszer, 27 beteg placebót). A 3. hónapban 9, obetikólsavval kezelt beteg (38%) adott választ az összetett végpontra 1, placebóval kezelt beteggel (4%) szemben. Az ALP-szint az obetikólsavval kezelt betegeknél átlagosan (95%-os CI) 246 (165, 327) E/l-rel csökkent, a placebóval kezelt betegeknél pedig 17 (–7, 42) E/l-rel nőtt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Ocaliva vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a PBC-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az obetikólsav felszívódása során a csúcspozmikoncentráció (C_{\max}) elérésének medián ideje (t_{\max}) körülbelül 2 óra. Az étkezés közbeni alkalmazás nem változtatja meg az obetikólsav felszívódásának mértékét.

Eloszlás

Az obetikólsav és konjugátumainak humán plazmafehérjékhez történő kötődése magasabb, mint 99%. Az obetikólsav eloszlási térfogata 618 l. A gliko- és tauro-obetikólsav eloszlási térfogatait még nem állapították meg.

Biotranszformáció

Az obetikólsav glicinnel és taurinnal konjugálódik a májban, és az epébe választódik ki. Az obetikólsavnak ez a glicin és taurin konjugátumai a vékonybélben szívódnak fel, és bekerülnek az enterohepatikus körforgásba. A konjugátumokat a csípőbélben és a vastagbélben a bél mikrobiótái dekonjugálhatják, aminek következtében azok átalakulhatnak obetikólsavvá, és újra felszívódhatnak, vagy kiürülhetnek a fő eliminációs útvonalat képező székleten keresztül.

Az obetikólsav naponta történő alkalmazása után a glicin és taurin konjugátumok felhalmozódtak, és az anyavegyületével megegyező *in vitro* farmakológiai hatásokat fejtettek ki. Az obetikólsav glicin és taurin konjugátumainak metabolit/anyavegyület aránya 13,8, illetve 12,3 volt a naponta történő alkalmazást követően. Az obetikólsavnak egy harmadik metabolitja, 3-glükuronid is képződik, de annak farmakológiai aktivitása minimálisnak minősül.

Elimináció

Az izotóppal jelölt obetikólsav alkalmazása után annak több mint 87%-a ürül ki a széklettel. Kevesebb mint 3%-a távozik a vizelettel.

Dózis/idő-arányosság

14 napon keresztül történő, naponta egyszer 5, 10 és 25 mg többszöri dózisos adagolás után az obetikólsav szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. A gliko- és tauro-obetikólsav, valamint a totál obetikólsav expozíciója a dózisarányosnál nagyobb mértékben emelkedik.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időskorú (≥ 65 éves) betegek vonatkozásában kevés farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A legfeljebb 65 éves betegek adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az életkor várhatóan nem befolyásolja jelentősen az obetikólsav kiürülését a keringésből.

Gyermekek és serdülők

Az obetikólsavval nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

Nemi hovatartozás

Populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a nem nem befolyásolja az obetikólsav farmakokinetikáját.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a faji származás várhatóan nem befolyásolja az obetikólsav farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Egy célzott, egy dózisos, 25 mg obetikólsavat alkalmazó farmakokinetikai vizsgálatban az obetikólsavnak és konjugátumainak a plazmaexpozíciója körülbelül 1,4–1,6-szeresére emelkedett

enyhe (étrendmódosítás vesebetegségben [*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD] eGFR ≥ 60 és < 90 ml/perc/1,73 m²), közepesen súlyos (MDRD eGFR ≥ 30 és < 60 ml/perc/1,73 m²) és súlyos (MDRD eGFR ≥ 15 és < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknek az ép veseműködésű vizsgálati alanyoknál mért értékekhez képest. Ez a csekély mértékű emelkedés nem minősül klinikailag számottevőnek.

Májkárosodás

Az obetikólsav a májban és a belekben metabolizálódik. Az obetikólsavnak, aktív konjugátumainak és az endogén epesavaknak a szisztémás expozíciója közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child–Pugh B, illetve C stádium) nagyobb, mint az egészséges kontroll vizsgálati alanyoknál (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Az enyhe májkárosodás (Child–Pugh A stádium) által az obetikólsav farmakokinetikájára kifejtett hatás elhanyagolható volt, ezért dózismódosításra nincs szükség az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek.

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A, B, illetve C stádium) szenvedő betegeknek a totál obetikólsav, azaz az obetikólsav és két aktív konjugátuma összesített átlag AUC-értéke 1,13-szorosára, 4-szeresére, illetve 17-szeresére emelkedett a normál májfunkciós egyéneknek mérthez képest 10 mg obetikólsav egyszeri dózisének alkalmazását követően.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, valamint a termékenységre, a reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Pivotális, ismételt adagolásos toxicitási vizsgálatokban az obetikólsavnak a nem észlelt kedvezőtlen hatás szintjét (NOAEL) meghaladó dózisban történő orális alkalmazása elsősorban a hepatobiliáris rendszert érő hatásokat eredményezett. Ezek közé tartozott a máj tömegének növekedése, a vérkémiai értékek (GPT, GOT, LDH, ALP, GGT és/vagy bilirubin) változása, valamint a makroszkópos/mikroszkópos elváltozások. Valamennyi változás reverzibilisnek bizonyult az adagolás megszakítása után, és embernél ezek a változások összhangban vannak a dóziscsökkentő toxicitással, illetve előre jelzik azt (NOAEL szint mellett a szisztémás expozíció akár 24-szer is magasabb volt annál, mint amit a javasolt legnagyobb humán dóziséknél mértek). Patkányokon végzett pre- és posztnatális toxicitási vizsgálatokban az obetikólsav tauro-konjugátumát kimutatták olyan kölykökben, amelyeket obetikólsavval kezelt anyaállatok szoptattak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E 460)
A típusú karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Részben hidrolizált poli(vinil-alkohol) (E 1203)
Titán-dioxid (E 171)
Makrogol (3350) (E 1521)
Talkum (E 553b)

Sárga vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztonsági kupakkal és alumíniumfólia indukciós zárólappal ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályok.

Kiszerelések: 30 vagy 100 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. december 12.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 9

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBAHOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS
KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES
FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA
ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBAHOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>747-302 számú, beavatkozással járó vizsgálat:</p> <p>Leírás: az Ocaliva hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) köteles lefolytatni a 747-302 sz. kettős vak, randomizált, placebokontrollos, multicentrikus megerősítő vizsgálatot, amely az Ocaliva-kezelés klinikai előnyeit vizsgálja olyan PBC-ben szenvedő betegeknél, akik a klinikai végpontok alapján nem reagáltak az UDCA-kezelésre vagy nem tolerálták azt, továbbá benyújtani ennek a vizsgálatnak az eredményeit.</p> <p>Vizsgálat indoklása: az obetikusav által a klinikai kimenetelekre kifejtett hatás vizsgálata PBC-ben szenvedő alanyoknál</p>	<p>Végleges jelentés: 2023</p>
<p>747-401 számú, beavatkozással járó vizsgálat:</p> <p>Leírás: az Ocaliva hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) köteles lefolytatni a 747-401 sz. kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatot, amely az Ocaliva hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját értékeli olyan PBC-s betegeknél, akik közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvednek.</p> <p>Vizsgálat indoklása: az adathiány okozta bizonytalanságok vizsgálata előrehaladott májbetegségben szenvedő populációban</p>	<p>Végleges jelentés: 2023</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ocaliva 5 mg filmtabletta
obetikólsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg obetikólsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1139/001 30 filmtabletta
EU/1/16/1139/003 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ocaliva 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE 5 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ocaliva 5 mg filmtabletta
obetikólsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg obetikólsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1139/001 30 filmtabletta
EU/1/16/1139/003 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ocaliva 10 mg filmtabletta
obetikólsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg obetikólsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1139/002 30 filmtabletta
EU/1/16/1139/004 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ocaliva 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE 10 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ocaliva 10 mg filmtabletta
obetikólsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg obetikólsav filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1139/002 30 filmtabletta
EU/1/16/1139/004 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Ocaliva 5 mg filmtabletta Ocaliva 10 mg filmtabletta obetikólsav

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ocaliva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ocaliva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ocaliva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ocaliva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ocaliva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ocaliva hatóanyaga az obetikólsav (farnezoid X-receptor agonista), amely a májban történő eptermelés és epeképződés csökkentésével, valamint a gyulladás csökkentésével segít javítani májának működését.

Ezt a gyógyszert felnőtt, elsődleges epeútyulladás néven ismert májbetegségben szenvedő betegek kezelésére alkalmazzák önmagában vagy egy másik, urzodezoxikólsav nevű gyógyszerrel együtt.

2. Tudnivalók az Ocaliva szedése előtt

Ne szedje az Ocaliva-t

- ha allergiás az obetikólsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha elsődleges epeútyulladása és májsugorodása van olyan tünetekkel, mint a hasúri folyadékgyülem vagy a zavartság (dekompenzált májcirrózis).
- ha az epeutak (máj, epehólyag és epevezeték) teljesen elzáródtak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ocaliva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha a májműködése romlik, lehetséges, hogy kezelőorvosának félbe kell szakítania vagy le kell állítania az Ön Ocaliva-kezelését. Amikor elkezd a kezelést, majd utána is, kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat végez majd, hogy ellenőrizze mája egészségi állapotát.

Az Ocaliva szedésének ideje alatt viszketés jelentkezhet, amely néha súlyosbodhat (erősödhet vagy a test nagy részére kiterjedhet). Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket is felírhat Önnek a viszketés kezelésére, vagy módosíthatja az Ocaliva-adagját. Ha nehezen tolerálható viszketést tapasztal, beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek vagy serdülők esetében nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és az Ocaliva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen mondja el kezelőorvosának, ha úgy nevezett epesavkötő gyantákat (kolesztiramin, kolesztipol, koleszevelám) szed, amelyeket a vér koleszterinszintjének csökkentésére használnak. Ezek gyengíthetik az Ocaliva hatását. Ha ilyen gyógyszert vesz be, akkor az Ocaliva-t legalább 4 és 6 óra közötti időtartammal az epesavkötő gyanta előtt vagy után vegye be, de hagyjon minél több időt a két gyógyszer között.

Néhány gyógyszer, például a teofillin (egy légzést segítő gyógyszer) vagy a tizanidin (az izmok merevségét és mozgásának beszűkülését enyhítő gyógyszer) szintje megnőhet az Ocaliva szedése közben, és ezt kezelőorvosának figyelnie kell. Lehet, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy mennyire alvad jól a vére, amikor warfarinhoz hasonló (a véráramlást segítő) gyógyszereket szed az Ocaliva-val.

Terhesség

Nincsenek tapasztalatok az Ocaliva terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban. Elővigyázatosságból ne szedje az Ocaliva-t, ha terhes.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejben. Kezelőorvosa dönti majd el, hogy abba kell-e hagynia a szoptatást vagy abba kell-e hagynia/tartózkodnia kell-e az Ocaliva terápiától, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermek szempontjából, illetve a terápia előnyeit az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az obetiksav nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Ocaliva nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Ocaliva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ocaliva-kezelés elkezdése előtt ismerni kell az Ön májának állapotát. Ha elsődleges epeútgyulladás és májsugorodása van olyan tünetekkel, mint a hasúri folyadékgyülem vagy a zavartság (dekompensált májcirrózis), vagy ha az epeútjai (máj, epehólyag és epevezetékek) teljesen elzáródtak, ezt meg kell állapítani (lásd 2. pont: Ne szedje az Ocaliva-t, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

A készítmény ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 5 mg filmtabletta.

Kezelőorvosa módosíthatja az adagot az Ön májműködésétől függően, vagy ha Ön nehezen elviselhető viszketést tapasztal.

6 hónap eltelte után a szervezete reakciójától függően kezelőorvosa növelheti az Ön Ocaliva-adagját naponta egyszer 10 mg-ra. Az adag minden módosítását kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel.

Az Ocaliva étkezéskor vagy attól függetlenül egyaránt szedhető. Ha epesavkötő gyantát szed, akkor ezt a gyógyszert legalább 4 és 6 óra közötti időtartammal az epesavkötő gyanta előtt vagy után vegye be (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az Ocaliva” részt).

Ha az előírtnál több Ocaliva-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, akkor viszketést vagy májjal kapcsolatos mellékhatásokat tapasztalhat, például a bőr besárgulását. Azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni az Ocaliva-t

Hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő adagot, ahogyan normál esetben tenné. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Ocaliva szedését

Folytatnia kell az Ocaliva szedését, ameddig a kezelőorvosa mondja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy ezt először a kezelőorvosával meg nem beszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bőre viszketését (pruritusz) tapasztalja, vagy ha a viszketés erősödik a gyógyszer szedése közben. Általában a bőr viszketése nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet), amely az Ocaliva-kezelés kezdete utáni első hónapon belül jelentkezik, és idővel a súlyossága általában csökken.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

- hasfájás;
- fáradtságérzet.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a pajzsmirigy hormontermelési zavara;
- szédülés;
- gyors vagy szabálytalan szívverés (palpitáció);
- száj- vagy torokfájás;
- székrekedés;
- viszkető, száraz és/vagy kipirult bőr (ekcéma);
- bőrkiütés;
- ízületi fájdalom;
- kezek és lábak duzzanata;
- láz.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A következő mellékhatásokról az Ocaliva forgalomba hozatala óta számoltak be, de ezek előfordulási gyakorisága nem ismert:

- májelégtelenség;
- bilirubinszint emelkedése (májjal kapcsolatos vérvizsgálat alapján);
- a szem vagy a bőr besárgulása (sárgaság);
- a máj hegesedése (cirrózis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ocaliva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mi tartalmaz az Ocaliva?

- A készítmény hatóanyaga az obetikólsav.
 - Ocaliva 5 mg filmtabletta: 5 mg obetikólsavat tartalmaz filmtablettánként.
 - Ocaliva 10 mg filmtabletta: 10 mg obetikólsavat tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: Mikrokristályos cellulóz (E 460), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium (lásd a 2. pontban: „Az Ocaliva nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: Polivinil-alkohol, részben hidrolizált (E 1203), titán-dioxid (E 171), makrogol (3350) (E 1521), talkum (E 553b), sárga vas-oxid (E 172).

Milyen az Ocaliva külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Ocaliva 5 mg sárga, 8 mm-es, kerek filmtabletta „INT” felirattal az egyik oldalán, és „5” felirattal a filmtabletta másik oldalán.
- Az Ocaliva 10 mg sárga, 8 mm × 7 mm-es, háromszögalakú filmtabletta „INT” felirattal az egyik oldalán, és „10” felirattal a filmtabletta másik oldalán.

Kiszerezések

1 tartály 30 vagy 100 filmtablettával

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

ADVANS PHARMA Limited
Suite 17, Northwood House,
Northwood Avenue, Santry,
Dublin 9

Írország

Gyártó

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

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

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

GENEΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Ελλάδα

Τηλ: +353 144 75 196

España

Advanz Pharma Specialty

Medicine Spain, S.L.U

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó

információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.