

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės

Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg obeticholio rūgšties.

Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg obeticholio rūgšties.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė

Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltona, apvali 8 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INT“, o kitoje – „5“.

Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės

Geltona, trikampė 8 mm × 7 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INT“, o kitoje – „10“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Ocaliva yra skirta pirminiam bilijiniam cholangitui (PBC) gydyti kartu su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) suaugusiesiems, kurie nepakankamai reaguoja į gydymą UDCR, arba kaip monoterapija suaugusiesiems, kurie negali toleruoti UDCR.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Prieš pradėdant gydymą obeticholio rūgštimi reikia žinoti paciento kepenų būklę. Prieš pradėdant gydymą reikia išsiaiškinti, ar pacientas serga dekompensuota ciroze (įskaitant B arba C klasės pagal Child-Pugh) arba ar yra turėjęs dekompensacijos atvejį anksčiau, nes obeticholio rūgštis tokiems pacientams kontraindikuotina (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pradinė obeticholio rūgšties dozė pirmuosius 6 mėnesius yra 5 mg vieną kartą per parą.

Praėjus pirmiesiems 6 mėnesiams pacientams, kuriems šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas ir (arba) bendras bilirubino kiekis pakankamai nesumažėjo ir kurie toleruoja gydymą obeticholio rūgštimi, dozė padidinama iki maksimalios 10 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, vartojantiems obeticholio rūgštį kartu su UDCR, UDCR dozės koreguoti nereikia.

#### Valdymas ir dozės koregavimas esant sunkiam niežuliui

Valdymo strategijos – tulžies rūgštį prijungiančių dervų ar antihistamininių vaistinių preparatų pridėjimas.

Pacientams, kurie labai sunkiai toleruoja preparatą dėl niežulio, turi būti apgalvota viena arba kelios iš šių priemonių:

- Obeticholio rūgšties dozę galima sumažinti iki:
  - 5 mg kas antrą parą pacientams, kurie netoleruoja 5 mg kartą per parą;
  - 5 mg kartą per parą pacientams, kurie netoleruoja 10 mg kartą per parą.
- Obeticholio rūgšties vartojimą galima laikinai nutraukti iki dviejų savaitių, po to atnaujinti vartojimą mažesne doze.
- Atsižvelgiant į toleravimą, dozę galima padidinti iki 10 mg kartą per parą, kad būtų gautas optimalus atsakas.

Galima apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą obeticholio rūgštimi pacientams, kuriuos toliau kamuoja nuolatinis nepakeliamas niežulys.

#### Tulžies rūgštį prijungiančios dervos

Pacientai, vartojantys tulžies rūgštį prijungiančių dervų, obeticholio rūgštį turi vartoti ne mažiau kaip nuo 4 iki 6 valandų iki arba nuo 4 iki 6 valandų po tulžies rūgštį prijungiančios dervos vartojimo, arba kuo didesniu galimu intervalu (žr. 4.5 skyrių).

#### Praleista dozė

Jeigu dozė praleista, praleistos dozės reikia nevartoti ir kitą dozę vartoti pagal normalų grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurie serga dekompensuota ciroze (pvz., esant B arba C klasės pagal Child-Pugh) arba kurie anksčiau turėjo dekompensacijos atvejį, obeticholio rūgštis kontraindikuotina (žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose).

##### *Senyviems pacientams (≥65 metų)*

Apie senyvo amžiaus pacientus yra mažai duomenų. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Vaikų populiacija*

Obeticholio rūgštis nėra taikoma vaikų populiacijoje PBC gydymui.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletė turi būti geriama valgio metu arba kitu laiku.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kurie serga dekompensuota ciroze (pvz., esant B arba C klasės pagal Child-Pugh) arba kurie anksčiau turėjo dekompensacijos atvejį (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems nustatytas visiškas tulžies latakų užsikimšimas.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Kepenų nepageidaujami reiškiniai

Gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą, kuris kartais pasibaigė mirtimi arba reikėjo persodinti kepenis atvejais, kai obeticholio rūgštį vartojo PBC sergantys pacientai, kuriems nustatyta kompensuota arba dekompensuota kepenų cirozė.

Kai kurie iš šių atvejų pasitaikė dekompensuota ciroze sergantiems pacientams, kai jie buvo gydyti didesne doze, nei šiai pacientų populiacijai rekomenduojama dozė, tačiau kepenų dekompensacijos ir nepakankamumo atvejai buvo registruojami ir dekompensuota ciroze sergantiems pacientams, vartojantiems net ir rekomenduojamą dozę.

Obeticholio rūgštį vartojantiems pacientams buvo pastebėtas alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas. Taip pat buvo pastebėta kepenų dekompensacijos klinikinių požymių ir simptomų. Šie reiškiniai pasireiškė ne vėliau kaip per pirmąjį gydymo mėnesį. Kepenų nepageidaujami reiškiniai dažniausiai buvo stebimi vartojant didesnę dozę, nei rekomenduojama maksimali 10 mg dozė kartą per parą (žr. 4.9 skyrių).

Visus pacientus, atliekant laboratorinius tyrimus ir klinikinės būklės vertinimus, reikia reguliariai stebėti, ar neprogresuoja PBC, įskaitant kepenų nepageidaujamas reakcijas, kad būtų galima nustatyti, ar reikia nutraukti gydymą obeticholio rūgštimi. Pacientus, kuriems kyla didesnė kepenų dekompensacijos rizika (įskaitant tuos, kuriems nustatytas bilirubino kiekio padidėjimas, portinės hipertenzijos požymiai (pvz., ascitas, skrandžio ir (arba) stemplės venų varikozė, nuolatinė trombocitopenija), gretutinė kepenų liga (pvz., autoimuninis hepatitas, alkoholinė kepenų liga) ir (arba) sunki interkurentinė liga), reikia atidžiai stebėti, kad būtų galima nustatyti, ar reikia nutraukti gydymą obeticholio rūgštimi.

Pacientams, kuriems nustatyta laboratorinių arba klinikinių kepenų dekompensacijos požymių (pvz., ascitas, gelta, varikozinis kraujavimas, hepatinė encefalopatija), įskaitant kepenų pažaidos progresavimą iki B arba C klasę pagal Child-Pugh, gydymą obeticholio rūgštimi reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.3 skyrių).

Gydymą obeticholio rūgštimi reikia laikinai sustabdyti susirgusiems sunkia interkurentine liga arba pacientams, kuriems išsivystė kliniškai reikšmingų kepenų nepageidaujamų reakcijų. Tokių pacientų kepenų funkciją reikia stebėti. Pasveikus ir nesant laboratorinių arba klinikinių kepenų dekompensacijos požymių reikia apsvarstyti galimą gydymo obeticholio rūgštimi tęsimo riziką ir naudą.

#### Sunkus niežulys

Sunkus niežulys pasireiškė 23 % pacientų, gydytų obeticholio rūgštimi 10 mg grupėje, 19 % pacientų obeticholio rūgšties titravimo grupėje ir 7 % pacientų placebo grupėje. Sunkus niežulys prasidėjo vidutiniškai 11-ą, 158-ą ir 75-ą dienomis pacientams, esantiems atitinkamai 10 mg obeticholio rūgšties, obeticholio rūgšties titravimo ir placebo grupėse. Valdymo strategijos apima tulžies rūgštį

prijungiančių dervų ar antihistamininių vaistinių preparatų pridėjimą, dozės mažinimą, retesnę dozės vartojimą ir (arba) laikiną dozės nutraukimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis obeticholio rūgščiai

##### Tulžies rūgštį prijungiančios dervos

Tulžies rūgštį prijungiančios dervos, pavyzdžiui, kolestiraminas, kolestipolis ar kolesevelamas, adsorbuoja ir sumažina tulžies rūgšties absorbciją bei gali sumažinti obeticholio rūgšties veiksmingumą. Jei kartu vartojama tulžies rūgštį prijungiančių dervų, obeticholio rūgštį reikia vartoti ne mažiau kaip nuo 4 iki 6 valandų iki arba nuo 4 iki 6 valandų po tulžies rūgštį prijungiančios dervos vartojimo, arba kuo didesniu galimu intervalu.

#### Obeticholio rūgšties poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### Varfarinas

Kartu vartojant varfarino ir obeticholio rūgšties sumažėja tarptautinis normalizuotas santykis (TNS). Reikia stebėti TNS ir prireikus koreguoti varfarino dozę, kad būtų galima išlaikyti tikslinį TNS intervalą, kai kartu vartojama obeticholio rūgšties ir varfarino.

#### Sąveika su nedidelio terapinio indekso CYP1A2 substratais

Obeticholio rūgštis gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A2 substratai, ekspoziciją. Rekomenduoja stebėti nedidelio terapinio indekso CYP1A2 substratų (pvz., teofilino ir tizanidino), gydymą poveikį.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie obeticholio rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu Ocaliva geriau nevartoti.

#### Žindymas

Nežinoma, ar obeticholio rūgštis išskiriama į moters pieną. Remiantis tyrimais su gyvūnais ir numatyta farmakologija, obeticholio rūgštis neturėtų trukdyti žindymo ar žindomo vaiko augimo ir vystymosi (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Ocaliva.

#### Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą žmonėms nėra. Tyrimai su gyvūnais nerodo jokio tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui ar reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ocaliva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai: niežulys (63 %) ir nuovargis (22 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios buvo nutrauktas gydymas, buvo niežulys. Daugiausiai niežulys pasireiškėdavo per pirmąjį gydymo mėnesį ir einant laikui vartojant tą pačią dozę praeidavo.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta vartojant obeticholio rūgštį, pateikiamos toliau lentelėje, suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### **1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pirminiu biblijiniu cholangitu (PBC) sergantiems pacientams**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Endokrininiai sutrikimai		Skydliaukės funkcijos sutrikimas	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos svaigimas	
Širdies sutrikimai		Palpitacijos	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Burnos ir gerklės skausmas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ir diskomfortas	Vidurių užkietėjimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Kepenų nepakankamumas, bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas, gelta, kepenų cirozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys	Egzema, išbėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Periferinė edema, karščiavimas	

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Gydymo nutraukimas

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas buvo nutrauktas 1 % pacientų obeticholio rūgšties dozės titravimo grupėje (dėl niežulio) ir 11 % pacientų 10 mg obeticholio rūgšties grupėje (dėl niežulio ir nuovargio).

#### Niežulys

Maždaug 60 % pacientų prieš pradėdami dalyvauti III fazės tyrime buvo pasireiškę niežulys. Su gydymu susijęs niežulys paprastai prasidėjo per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios.

Palyginti su pacientais, kurie pradėjo vartoti 10 mg kartą per parą 10 mg obeticholio rūgšties grupėje, pacientams obeticholio rūgšties titravimo grupėje niežulys pasireiškė rečiau (atitinkamai 70 % ir 56 %) ir mažiau jų nutraukė gydymą dėl niežulio (atitinkamai 10 % ir 1 %).

Pacientų procentas, kuriems reikėjo intervencijų (t. y. koreguoti dozę, pertraukti gydymą arba pradėti vartoti antihistamininių vaistinių preparatų ar tulžies rūgštį prijungiančių dervų) 10 mg obeticholio rūgšties grupėje buvo 41 %, obeticholio rūgšties titravimo grupėje – 34 % pacientų ir placebo grupėje – 19 %.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Didžiausia vienkartinės dozės ekspozicija sveikiems savanoriams buvo 500 mg obeticholio rūgšties. 250 mg kartotinės dozės buvo skiriamos 12 dienų iš eilės ir kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė niežulys bei praeinantis kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas. Klinikinių tyrimų metu PBC pacientai, gydyti 25 mg obeticholio rūgšties doze kartą per parą (2,5 karto didesne nei didžiausia rekomenduojama dozė) arba 50 mg doze kartą per parą (5 kartus didesne nei didžiausia rekomenduojama dozė), dažniau patyrė nuo dozės priklausomų kepenų nepageidaujamų reakcijų (pvz., ascitą, pirminio bilijinio cholangito paūmėjimą, naujai atsiradusią gelta) ir transaminazių aktyvumo bei bilirubino kiekio (iki daugiau nei 3 kartų virš viršutinės normos ribos [VNR ]) padidėjimą. Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti ir prireikus taikyti palaikomąjį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – tulžies ir kepenų terapija, tulžies rūgštys ir dariniai, ATC kodas – A05AA04

#### Veikimo mechanizmas

Obeticholio rūgštis – tai selektyvus ir stiprus farnezoido X receptoriaus (FXR) – branduolinio receptoriaus, kurio dideli kiekiai yra kepenyse ir žarnyne, agonistas. FXR yra laikomas pagrindiniu tulžies rūgšties, uždegiminių, fibrozinų ir metabolinių kelių reguliatoriumi. FXR aktyvinimas sumažina tulžies rūgščių koncentracijas hepatocituose, nes slopinama *de novo* sintezė iš cholesterolio ir padidėja tulžies rūgščių pernaša iš hepatocitų. Šie mechanizmai riboja bendrą cirkuliuojančių tulžies rūgščių kiekį ir skatina cholerezę bei tuo pačiu sumažina kepenų ekspoziciją tulžies rūgštimis.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame paralelinių grupių 12 mėnesių tyrime (POISE) buvo vertinamas obeticholio rūgšties vartojimo saugumas ir veiksmingumas 216 PBC sergančių pacientų, kurie vartojo UDCR ne trumpiau kaip 12 mėnesių (stabilią dozę  $\geq 3$  mėnesius) arba kurie negalėjo toleruoti UDCR ir nevartojo UDCR  $\geq 3$  mėnesius. Pacientai buvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jų šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas buvo lygus viršutinei normos ribai (VNR) arba už ją didesnis 1,67 karto ir (arba) jei bendras bilirubinas buvo didesnis nei  $1 \times$  VNR, bet mažesnis kaip  $2 \times$  VNR. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu (1:1:1) buvo paskirti vartoti vieną kartą per parą placebo, 10 mg obeticholio rūgšties arba į obeticholio rūgšties dozės titravimo

grupę (5 mg tituoti į 10 mg per 6 mėnesius, atsižvelgiant į gydomąjį atsaką / toleravimą). Dauguma pacientų (93 %) kartu buvo gydomi UDCR ir nedidelis skaičius pacientų (7 %), negalinčių toleruoti UDCR, vartojo placebo, vien tik obeticholio rūgštį (10 mg) arba titruojamą obeticholio rūgštį (nuo 5 mg iki 10 mg). ŠF ir bendras bilirubino kiekis buvo vertinami kaip besąlyginiai pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties kintamieji bei kaip tolydieji kintamieji laiko atžvilgiu.

Tyrimo populiacijoje vyravo moterys (91 %) ir baltosios rasės atstovai (94 %). Vidutinis amžius buvo 56 metai ir dauguma pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų. Vidutinės pradinio vizito ŠF vertės buvo nuo 316 V/l iki 327 V/l. Vidutinės pradinės bendrojo bilirubino vertės buvo nuo 10 μmol/l iki 12 μmol/l visose gydymo grupėse, 92 % pacientų vertės atitiko normą.

Gydymas 10 mg obeticholio rūgšties arba obeticholio rūgšties dozės titravimo grupėje (nuo 5 mg iki 10 mg) lėmė kliniškai ir statistiškai reikšmingus pacientų visais tyrimo laikotarpiais pasiekusių pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį padidėjimus ( $p < 0,0001$ ), palyginti su placebo (žr. 2 lentelę). Atsakas pasireiškė jau po dviejų savaičių ir jis priklausė nuo dozės (5 mg obeticholio rūgšties, palyginti su 10 mg po 6 mėnesių,  $p = 0,0358$ ).

**2 lentelė. PBC pacientų, pasiekusių pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį<sup>a</sup> 6-ą mėnesį ir 12-ą mėnesį su UDCR arba be jos, procentas<sup>b</sup>**

	<b>Obeticholio rūgštis 10 mg<sup>c</sup> (N = 73)</b>	<b>Obeticholio rūgštis titravimas<sup>c</sup> (N = 70)</b>	<b>Placebas (N = 73)</b>
<b>6 mėnuo</b>			
Į gydymą reagavę asmenys, n (%) Atitinka 95 % PI	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
p reikšmė <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NT
<b>12-as mėnuo</b>			
Į gydymą reagavę asmenys, n (%) Atitinka 95 % PI	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
p reikšmė <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NT
<b>Pagrindinės vertinamosios baigties sudėtinės dalys<sup>e</sup></b>			
ŠF mažesnė už VNR 1,67 karto, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
ŠF sumažėjimas bent 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bendras bilirubinas mažesnis arba lygus. VNR <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Procentas tiriamųjų, pasiekusių atsaką, apibrėžiamą kaip mažesnis už VNR 1,67 karto ŠF aktyvumas. ŠF aktyvumas, bendras bilirubino kiekis atitinka normos ribas ir ŠF sumažėjimas bent 15 %. Trūkstamos vertės laikomos atsako nebuvimu. 95 % pasikliautinųjų intervalų (PI) skaičiuoti panaudotas Fisherio tikslusis testas.

<sup>b</sup> Tyrime buvo 16 pacientų (7 %), kurie netoleravo ir kartu nevartojo UDCR: 6 pacientai (8 %) 10 mg obeticholio rūgšties grupėje, 5 pacientai (7 %) obeticholio rūgšties titravimo grupėje ir 5 pacientai (7 %) placebo grupėje.

<sup>c</sup> Pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1:1) buvo skirta 10 mg obeticholio rūgšties kartą per parą visus 12 tyrimo mėnesių arba obeticholio rūgšties dozės titravimas (5 mg kartą per parą pirmus 6 mėnesius, su galimybe padidinti dozę iki 10 mg kartą per parą per paskutinius 6 mėnesius, jeigu pacientas toleravo obeticholio rūgštį, bet ŠF buvo 1,67 karto arba daugiau viršijo VNR ir (arba) bendras bilirubino kiekis viršijo VNR arba mažiau kaip 15 % sumažėjo ŠF aktyvumas) ar placebo.

<sup>d</sup> Obeticholio rūgšties titravimo ir 10 mg obeticholio rūgšties, palyginti su placebo. P vertės apskaičiuotos naudojant „Cochran-Mantel-Haenszel General Association“ testą, stratifikuotą pagal UDCR netoleravimą ir iki gydymo buvusį ŠF aktyvumą, 3 arba daugiau kartų viršijantį VNR, ir (arba) AST aktyvumą, daugiau negu 2 kartus viršijantį VNR, ir (arba) bendrą bilirubino kiekį, didesnį nei VNR.



<sup>e</sup> Atsako dažniai buvo apskaičiuoti remiantis stebėta atvejų analize (t.y. [n = stebėtas į gydymą reaguojantis pacientas]/[N = ketinama gydyti (ITT) populiacija]); procentas pacientų, kurių 12-o mėnesio vertės 10 mg obeticholio rūgšties, obeticholio rūgšties titravimo ir placebo grupėse yra atitinkamai 86 %, 91 % ir 96 %.

<sup>f</sup> Vidutinė pradinė bendro bilirubino vertė buvo 0,65 mg/dl ir ji atitiko normos ribas (t. y. mažesnė arba lygi VNR) 92 % tyrime dalyvavusių pacientų.

#### Vidutinis ŠF aktyvumo sumažėjimas

Vidutinis ŠF aktyvumo sumažėjimas buvo pastebėtas jau 2-ą savaitę ir jis išsilaikė iki 12-o mėnesio pacientams, kurie tą pačią dozę vartojo visus 12 mėnesių. Daugumai obeticholio rūgšties titravimo grupės pacientų, kuriems obeticholio rūgšties dozė buvo padidinta nuo 5 mg iki 10 mg kartą per parą, 12-ą mėnesį buvo pastebėtas papildomas ŠF aktyvumo sumažėjimas.

#### Vidutinis gama gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumo sumažėjimas

Vidutinis (95 % PI) GGT aktyvumo sumažėjimas buvo 178 (137, 219) U/l 10 mg obeticholio rūgšties grupėje, 138 (102, 174) U/l obeticholio rūgšties titravimo grupėje ir 8 (-32, 48) U/l placebo grupėje.

#### Monoterapija

Penkiasdešimt vieno PBC paciento, kurio pradinis ŠF aktyvumas buvo 1,67 karto arba daugiau didesnis už VNR ir (arba) bendras bilirubino kiekis, viršijo VNR, buvo vertintas biocheminis atsakas į gydymą vien tik obeticholio rūgšties preparatu (24 pacientai vartojo 10 mg obeticholio rūgšties kartą per parą ir 27 pacientai vartojo placebo) pagal bendrus tyrimo duomenis iš III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 12 mėnesių tyrimo (POISE) ir iš atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 3 mėnesių tyrimo. 3-ią mėnesį 9 (38 %) obeticholio rūgštimi gydyti pacientai pasiekė sudėtinės vertinamosios baigties atsaką, palyginti su 1 (4 %) placebo vartojusiu pacientu. Obeticholio rūgštimi gydytų pacientų vidutinis (95 % PI) ŠF aktyvumo sumažėjimas buvo 246 (165, 327) V/l, palyginti su 17 (-7, 42) V/l placebo gydytų pacientų.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ocaliva tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis PBC (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Obeticholio rūgštis absorbuojama, Didžiausiai koncentracijos plazmoje ( $C_{max}$ ) atsiradimo laiko ( $t_{max}$ ) mediana yra maždaug per 2 valandas. Vartojamos valgio metu obeticholio rūgšties absorbcijos kiekis nekinta.

#### Pasiskirstymas

Obeticholio rūgšties ir jos konjugatų surišimas kraujo plazmos baltymais yra didesnis kaip 99 %. Obeticholio rūgšties pasiskirstymo tūris yra 618 l. Gliko- ir tauroobeticholio rūgšties pasiskirstymo tūriai nenustatyti.

## Biotransformacija

Obeticholio rūgštis konjuguojama su glicinu ar taurinu kepenyse ir išskiriama į tulžį. Šie obeticholio rūgšties glicino ir taurino konjugatai yra absorbuojami plonojoje žarnoje ir patenka į enterohepatinę cirkuliaciją. Konjugatai gali būti žarnyno mikrofloros dekonjuguoti klubinėje žarnoje ir gaubtinėje žarnoje ir virsti obeticholio rūgštimi, kuri gali būti reabsorbuota arba pašalinta su išmatomis – pagrindiniu šalinimo keliu.

Kasdien vartojamos obeticholio rūgšties konjugatai su glicinu ir taurinu kaupiasi organizme; jų farmakologinis aktyvumas *in vitro* yra panašus į pirminio vaistinio preparato. Metabolitų (glicino ir taurino konjugatų su obeticholio rūgštimi) ir pirminio vaistinio preparato santykis buvo atitinkamai 13,8 ir 12,3. Suformuojamas ir papildomas trečiasis obeticholio rūgšties metabolitas – 3-gliukuronidas, bet laikoma, kad jo farmakologinis aktyvumas yra minimalus.

## Eliminacija

Pavartojus radioaktyvumu žymėtos obeticholio rūgšties, daugiau kaip 87 % buvo pašalinta su išmatomis. Su šlapimu pašalina mažiau kaip 3 %.

## Dozės ir laiko proporcingumas

14 dienų kartą per parą pavartojus 5, 10 ir 25 mg dozes, obeticholio rūgšties sisteminė ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Gliko- ir tauroobeticholio rūgšties bei bendroji obeticholio rūgšties ekspozicija didėja labiau nei proporcingai, didinant dozę.

## Ypatingos populiacijos

### Senyvi pacientai

Yra mažai farmakokinetinių duomenų apie senyvus pacientus ( $\geq 65$  metų). Populiacijos farmakokinetinė analizė naudojant jaunesnių kaip 65 metų pacientų duomenis rodo, kad amžius neturėtų daryti reikšmingos įtakos obeticholio rūgšties šalinimui iš apytakos.

### Vaikų populiacija

Nebuvo atlikta farmakokinetinių obeticholio rūgšties tyrimų jaunesniems kaip 18 metų pacientams.

### Lytis

Populiacijos farmakokinetinis tyrimas parodė, kad lytis nedaro įtakos obeticholio rūgšties farmakokinetikai.

### Rasė

Populiacijos farmakokinetinis tyrimas parodė, kad rasė neturėtų daryti įtakos obeticholio rūgšties farmakokinetikai.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Skirtajame vienos dozės farmakokinetikos tyrime, kuriame vartota 25 mg obeticholio rūgšties dozė, obeticholio rūgšties ir jos konjugatų ekspozicija plazmoje buvo maždaug nuo 1,4 iki 1,6 kartų didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi silpnai (mitybos modifikacija sergant inkstų liga [MMSIL], aGFG  $\geq 60$  ir  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidutiniškai (MMSIL, aGFG  $\geq 30$  ir  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir sunkiai (MMSIL, aGFG  $\geq 15$  ir  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi. Šis nedidelis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Obeticholio rūgštis metabolizuojama kepenyse ir žarnyne. Obeticholio rūgštis, jos aktyvių konjugatų ir endogeninių tulžies rūgščių sisteminė ekspozicija būna didesnė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai B ir C klasė pagal Child-Pugh), palyginti su sveikais pacientais (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lengvo kepenų sutrikimo (A klasės pagal Child-Pugh) poveikis obeticholio rūgštis farmakokinetikai buvo nedidelis, todėl pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Suvartojus vieną 10 mg obeticholio rūgštis dozę tiriamiesiems, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A, B ir C klasės pagal Child-Pugh), bendras obeticholio rūgštis, obeticholio rūgštis ir jos dviejų aktyviųjų konjugatų sumos vidutinis AUC buvo didesnis atitinkamai 1,13 karto, 4 kartus ir 17 kartų, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio vaisingumui, reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Bazinių, kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis pavartojus geriamosios obeticholio rūgštis NOAEL viršijančiomis dozėmis pelėms, žiurkėms ir šunims daugiausiai buvo paveikta hepatobilijinė sistema. Padidėjo kepenų svoris, pakito cheminiai serumo parametrai (ALT, AST, LDH, ŠF, GGT ir (arba) bilirubinas) ir atsirado makroskopinių / mikroskopinių pakitimų. Visi pakitimai praėjo nutraukus dozavimą ir jie atitiko numatomą dozės toksiškumą žmonėms (sisteminė ekspozicija NOAEL atveju buvo iki 24 kartų didesnė nei vartojant maksimalią rekomenduojamą dozę žmonėms). Atliekant toksiškumo tyrimą su žiurkių vaisiumi ir atsivestais jaunikliais, obeticholio rūgštis taurokonjugato buvo rasta jauniklių, kuriuos žindė obeticholio rūgštį vartojusios patelės, organizme.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)  
Karboksietilkrakmolo A natrio druska  
Magnio stearatas

#### Tabletės apvalkalas

Polivinilo alkoholis, iš dalies hidrolizuotas (E 1203)  
Titano dioksidas (E 171)  
Makrogolis (3350) (E 1521)  
Talkas (E 553b)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir aliuminio folijos tarpikliu.

Pakuočių dydžiai: 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. gruodžio 12 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 9 d

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UAJungtinė Karalystė

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS  
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
<p><b>Intervencinis tyrimas 747-302:</b> Aprašymas: Siekdamas patvirtinti Ocaliva veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi atlikti tyrimą 747-302, kuris yra dvigubai koduotas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas daugiacentris tyrimas, tiriantis klinikinę naudą, susijusią su pacientų, sergančių PBC ir arba nereaguojančių į gydymą UDCR, arba jo netoleruojančių, gydymu Ocaliva, pagrįstas klinikinėmis vertinamosiomis baigtimis, ir pateikti šio tyrimo rezultatus. Pagrindas: iširti obeticholio rūgšties poveikį PBC sergančių tiriamųjų klinikiniam rezultatams</p>	Galutinė ataskaita 2023
<p><b>Intervencinis tyrimas 747-401:</b> Aprašymas: Siekdamas patvirtinti Ocaliva veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi atlikti tyrimą 747-401, kuris yra dvigubai koduotas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, vertinantis Ocaliva veiksmingumą, saugumą ir farmakokinetiką PBC sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas, ir pateikti šio tyrimo rezultatus. Pagrindas: iširti neaiškumus, susijusius su duomenų trūkumu apie pažengusia kepenų liga sergančią populiaciją</p>	Galutinė ataskaita 2023

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ 5 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės  
obeticholio rūgštis

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg obeticholio rūgštis.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1139/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1139/003 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ocaliva 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ 5 mg**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės  
obeticholio rūgštis

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg obeticholio rūgštis.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1139/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1139/003 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ 10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės  
obeticholio rūgštis

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg obeticholio rūgšties.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1139/002 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1139/004 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ocaliva 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO ETIKETĖ 10 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės  
obeticholio rūgštis

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg obeticholio rūgšties.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1139/002 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1139/004 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės obeticholio rūgštis**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Ocaliva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ocaliva
3. Kaip vartoti Ocaliva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ocaliva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Ocaliva ir kam jis vartojamas**

Ocaliva sudėtyje yra veiklioji medžiaga obeticholio rūgštis (farnezoido X receptoriaus agonistas), kuri padeda pagerinti kepenų veiklą, mažindama tulžies gamybą ir kaupimąsi kepenyse bei slopindama uždegimą.

Šis vaistas yra vartojamas vienas arba kartu su kitu vaistu, ursodeoksicholio rūgštimi, suaugusiems pacientams, sergantiems kepenų liga pirminiu bilijiniu cholangitu, gydyti.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Ocaliva**

##### **Ocaliva vartoti negalima**

- jeigu yra alergija obeticholio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate pirminiu bilijiniu cholangitu su kepenų ciroze, pasireiškiančiu tokiais simptomais, kaip skysčių kaupimasis pilve arba sumišimas (dekompensuota kepenų ciroze);
- jeigu visiškai užsikimšęs bilijinis traktas (kepenys, tulžies pūslė ir tulžies lataakai).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ocaliva.

Gydytojui gali reikėti sustabdyti arba nutraukti Ocaliva vartojimą, jeigu suprastėja Jūsų kepenų funkcija. Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų kepenų sveikatą, kai pradėsite gydymą ir reguliariai po to.

Vartojant Ocaliva gali pasireikšti niežulys, kuris kartais gali būti stiprus (intensyvus niežulys arba

didžiosios kūno dalies niežulys). Gydytojas gali skirti kitų vaistų niežuliui gydyti arba pakeisti Ocaliva dozę. Jeigu patiriate niežulį, kurį sunku toleruoti, pasakykite savo gydytojui.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas nėra skirtas vartoti vaikams ar paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Ocaliva**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate tulžies rūgštį prijungiančių dervų (kolestiramino, kolestipolio, kolesevelamo), mažinančių cholesterolio kiekį kraujyje, nes jos gali susilpninti Ocaliva poveikį. Jeigu vartojate bet kurio iš minėtų vaistų, vartokite Ocaliva likus ne mažiau kaip nuo 4 iki 6 valandų iki arba praėjus nuo 4 iki 6 valandų po tulžies rūgštį prijungiančios dervos vartojimo, kuo didesniu laiko intervalu.

Kai kurių vaistų, pavyzdžiui, teofilino (kvėpuoti padedančio vaisto) arba tizanidino (raumenų sąstingiumi ir jų judrumo apribojimui palengvinti skiriamo vaisto) kiekis gali padidėti ir Jūsų gydytojas privalo tai stebėti jums vartojant Ocaliva. Jūsų gydytojui gali prireikti stebėti, kaip kreša Jūsų kraujas, kai vartojate varfarino (vaisto, skystinančio kraują) su Ocaliva.

### **Nėštumas**

Ocaliva vartojimo patirties nėštumo metu nėra. Atsargumo sumetimais turite nevartoti Ocaliva, jeigu esate nėščia.

### **Žindymo laikotarpis**

Nėra žinoma, ar šio vaisto patenka į moters pieną. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums, gydytojas nuspręs, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Ocaliva.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **Ocaliva sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Ocaliva**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš pradėdamas gydymą Ocaliva reikia sužinoti Jūsų kepenų būklę. Reikia nustatyti, ar nesergate pirminiu bilijiniu cholangitu su kepenų ciroze, pasireiškiančiu tokiais simptomais, kaip skysčių kaupimasis pilve arba sumišimas (dekompensuota kepenų cirozė) arba ar nėra visiškai užsikimšęs Jūsų bilijinis traktas (kepenys, tulžies pūslė ir tulžies latakai) (žr. „Ocaliva vartoti negalima“, „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Rekomenduojama pradinė dozė yra viena 5 mg plėvele dengta tabletė vieną kartą per parą.

Gydytojas gali pakeisti vartojamą vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kepenų funkciją arba jeigu ims varginti sunkiai pakeliamas niežėjimas.

Atsižvelgdamas į Jūsų organizmo reakciją po 6 mėnesių, Jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 10 mg vieną kartą per parą. Jūsų gydytojas aptars su Jumis visus dozės pakeitimus.

Ocaliva galite vartoti valgant ar kitu laiku. Jeigu vartojate tulžies rūgštį prijungiančių dervų, gerkite šio vaisto likus ne mažiau kaip nuo 4 iki 6 valandų iki arba praėjus ne mažiau kaip nuo 4 iki 6 valandoms po tulžies rūgštį prijungiančios dervos vartojimo (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Ocaliva“).

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Ocaliva dozę?**

Jeigu netyčia išgersite per daug tablečių, galite patirti niežulį arba su kepenimis susijusį šalutinį poveikį, pavyzdžiui, gali pagelsti oda. Skubiai kreipkitės patarimo į gydytoją arba vykite ligoninę.

#### **Pamiršus pavartoti Ocaliva**

Praleiskite pamirštą dozę ir gerkite kitą dozę, kai paprastai tai darote. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

#### **Nustojus vartoti Ocaliva**

Jūs turėtumėte vartoti Ocaliva tiek, kiek gydytojas liepia tai daryti. Nenustokite vartoti vaisto, pirmiausiai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu niežti oda (dilgėlinė) arba niežėjimas sustiprėja vartojant šio vaisto. Apskritai odos niežulys yra labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis dažniau kaip 1 iš 10 žmonių), jis pasireiškia per pirmąjį mėnesį nuo gydymo Ocaliva pradžios ir paprastai susilpnėja einant laikui.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti:

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis:**

- skrandžio skausmas;
- nuovargio jausmas.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- skydliaukės hormonų nukrypimas nuo normos;
- galvos svaigimas;
- greitas ir nereguliarus širdies plakimas (palpitacijos);
- burnos ir gerklės skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- niežtinti, sausa ir (arba) paraudusi oda (egzema);
- išbėrimas;
- sąnarių skausmas;
- rankų ir kojų patinimas;
- karščiavimas.

#### **Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

Apie šį šalutinį poveikį pranešta po Ocaliva pateikimo į rinką, tačiau nežinoma, kaip dažnai jis pasitaiko:

- kepenų nepakankamumas;
- bilirubino kiekio padidėjimas (kepenų tyrimuose iš kraujo);
- akių arba odos pageltimas (gelta);
- kepenų randėjimas (cirozė).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Ocaliva**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Ocaliva sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra obeticholio rūgštis.
  - Ocaliva 5 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg obeticholio rūgštis.
  - Ocaliva 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg obeticholio rūgštis.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (E 460), karboksietilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyrių „Ocaliva sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas.
  - plėvelė: polivinilo alkoholis, iš dalies hidrolizuotas (E 1203), titano dioksidas (E 171), makrogolis (3350) (E 1521), talkas (E 553b), geltonasis geležies oksidas (E 172).

#### **Ocaliva išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Ocaliva 5 mg yra geltona, 8 mm apvali plėvele dengta tabletė su įspaustu „INT“ vienoje tabletės pusėje ir „5“ – kitoje pusėje.
- Ocaliva 10 mg yra geltona, 8 mm × 7 mm trikampė plėvele dengta tabletė su įspaustu „INT“ vienoje tabletės pusėje ir „10“ – kitoje pusėje.

#### Pakuotės dydžiai

1 buteliuke yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co.Louth  
A91 P9KD  
Airija

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Тел: +359 88 6666096

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leedu  
Tel: +370 672 12222

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +370 672 12222

**Luxembourg/Luxemburg**

Advanz Pharma France SAS  
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +36 1 3192633

**Malta**

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

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Nederland  
Tel: +43 1 5037244

**Norge**

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

**Österreich**

Advanz Pharma Österreich  
GmbH  
Tel: +43 800 298 022

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prirėikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.