

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes

Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg obetiholskābes (*obeticholic acid*).

Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg obetiholskābes (*obeticholic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, 8 mm apaļa tablete ar iespaidumu "INT" vienā pusē un "5" otrā pusē.

Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, 8 mm × 7 mm trīsstūra tablete ar iespaidumu "INT" vienā pusē un "10" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ocaliva ir paredzēta primāra biliāra holangīta (PBH) ārstēšanai kombinācijā ar ursodezoksiholskābi (UDHS) pieaugušajiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz UDHS vai kā monoterapija pieaugušajiem, kam ir UDHS nepanesība.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms ārstēšanas ar obetiholskābi uzsākšanas ir jābūt zināmiem pacienta aknu darbības rādītājiem. Pirms terapijas uzsākšanas jānoskaidro, vai pacientam ir dekompensēta ciroze (ieskaitot Child-Pugh B vai C pakāpi) vai iepriekš ir bijusi dekompensācija, jo obetiholskābe šādiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Obetiholskābes sākumdeva pirmos 6 mēnešus ir 5 mg vienu reizi dienā.

Pēc pirmajiem 6 mēnešiem pacientiem, kam nav panākts pietiekams sārmainās fosfatāzes un/vai kopējā bilirubīna samazinājums, un pacients panes obetiholskābi, palielināt līdz maksimālajai devai 10 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem, kas lieto obetiholskābi, līdztekus lietotās UDHS devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Rīcība un devas pielāgošana stipras niezes gadījumā

Starp rīcības stratēģijām ir žultsskābes saistošu sveķu vai antihistamīna līdzekļu pievienošana.

Pacientiem, kam niezes dēļ attīstās smaga nepanesība, apsverams viens vai vairāki šādi pasākumi:

- obetiholskābes deva var tikt samazināta līdz:
  - 5 mg katru otro dienu pacientiem, kam attīstās nepanesība pret 5 mg vienreiz dienā;
  - 5 mg vienreiz dienā pacientiem, kam attīstās nepanesība pret 10 mg vienreiz dienā;
- obetiholskābes devu lietošana var tikt īslaicīgi pārtraukta uz laiku, kas nav ilgāks par 2 nedēļām, un tad atsākta, lietojot samazinātu devu;
- devu var palielināt līdz 10 mg vienreiz dienā atkarībā no tolerances, lai sasniegtu optimālu atbildes reakciju.

Var apsvērt terapijas ar obetiholskābi pārtraukšanu pacientiem, kam turpina attīstīties pastāvīga neciešama nieze.

#### Žultsskābi saistoši sveķi

Pacientiem, kas lieto žultsskābi saistošus sveķus, obetiholskābe jālieto vismaz 4 līdz 6 stundas pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc žultsskābi saistošu sveķu lietošanas vai ar iespējami visilgāko starplaiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Devas izlaišana

Ja deva tiek izlaista, aizmirstā deva ir jāizlaiž un paredzētais lietošanas režīms jāatsāk ar nākamo devu. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Obetiholskābe kontraindicēta pacientiem ar dekompensētu cirozi (piemēram, Child-Pugh B vai C pakāpi) vai iepriekš bijušu dekompensāciju (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadus veci)*

Dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Obetiholskābe nav piemērota lietošanai pediātriskā populācijā PBH ārstēšanai.

#### Lietošanas veids

Tablete jālieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizes.

### **4.3. Kontraindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Pacienti ar dekompensētu cirozi (piemēram, Child-Pugh B vai C pakāpi) vai iepriekš bijušu dekompensācijas notikumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar pilnīgu žults izvades sistēmas nosprostošumu.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības

Lietojot obetiholskābi PBH pacientiem ar kompensētu vai dekompensētu cirozi, ziņots par aknu mazspēju — reizēm ar letālu iznākumu vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju.

Daži no šiem gadījumiem bijuši pacientiem ar dekompensētu cirozi, kad viņi tikuši ārstēti, lietojot devu, kas lielāka par šai pacientu grupai rekomendēto devu; tomēr par aknu dekompensācijas un mazspējas gadījumiem pacientiem ar dekompensētu cirozi ziņots arī turpmāk pat tad, kad viņi saņēmuši rekomendēto devu.

Pacientiem, kas lieto obetiholskābi, novērota alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās. Novērotas arī aknu dekompensācijas klīniskās pazīmes un simptomi. Šie notikumi attīstījās jau pirmajā ārstēšanas mēnesī. Ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības primāri novērotas, lietojot devas, kas pārsniedz maksimālo ieteicamo devu 10 mg vienreiz dienā (skatīt 4.9. apakšpunktuapakšpunktu).

Visiem pacientiem kontroles nolūkos regulāri ir jāveic laboratoriski un klīniski izmeklējumi, lai savlaicīgi konstatētu PBH progresēšanu, tai skaitā ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības, un noteiktu, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar obetiholskābi. Pacienti ar palielinātu aknu dekompensācijas risku, tai skaitā pacienti, kuriem ir paaugstināts bilirubīna līmenis, par portālo hipertensiju liecinošas pazīmes (piemēram, ascīts, varikozas barības vada vēnas, nepārejoša trombocitopēnija), vienlaicīga aknu slimība (piemēram, autoimūnais hepatīts, alkohola lietošanas izraisīta aknu slimība) un/vai smaga vienlaikus esoša slimība, rūpīgi jānovēro, lai noskaidrotu, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar obetiholskābi.

Ārstēšana ar obetiholskābi pacientiem ar laboratoriski vai klīniski konstatētām aknu dekompensācijas izpausmēm (piemēram, ascītu, dzelti, varikozu vēnu asiņošanu, aknu encefalopātiju), tai skaitā progresēšanu līdz Child-Pugh B vai C pakāpei, neatgriezeniski jāizbeidz (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ar obetiholskābi jāpārtrauc smagas vienlaikus esošas slimības laikā vai pacientiem, kam rodas klīniski nozīmīgas, aknas ietekmējošas nevēlamās blakusparādības, un ir jākontrolē šo pacientu aknu funkcija. Pēc to izzušanas un tad, ja nav laboratoriski vai klīniski konstatētu aknu dekompensācijas izpausmju, jāizvērtē ar obetiholskābes terapijas atsākšanu saistītie riski un ieguvumi.

##### Stipra nieze

Par stipru niezi ziņoja 23 % pacientu obetiholskābes 10 mg terapijas grupā, 19 % pacientu obetiholskābes titrēšanas grupā un 7 % pacientu placebo grupā. Mediānais laiks līdz stipras niezes sākumam bija 11, 158 un 75 dienas attiecīgi obetiholskābes 10 mg, obetiholskābes titrēšanas un placebo grupā. Rīcības stratēģijas ir žultsskābi saistošu sveķu vai antihistamīna līdzekļu pievienošana, devas samazināšana, devu lietošanas biežuma samazināšana un/vai devu lietošanas pagaidu pārtraukšana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

##### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

## Citu zāļu ietekme uz obetiholskābi

### Žultsskābi saistoši sveķi

Tādi žultsskābi saistoši sveķi kā holestiramīns, holestipols vai holesevelams absorbē un samazina žultsskābju absorbciju un var pavājināt obetiholskābes iedarbību. Ja vienlaicīgi lieto žultsskābi saistošus sveķus, obetiholskābe jālieto vismaz 4 līdz 6 stundas pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc žultsskābi saistošu sveķu lietošanas vai ar iespējami visilgāko starplaiku.

## Obetiholskābes ietekme uz citām zālēm

### Varfarīns

Pēc varfarīna un obetiholskābes vienlaicīgas lietošanas samazinās starptautiskais standartizētais koeficients (*international normalized ratio – INR*). Ja vienlaicīgi lieto obetiholskābi un varfarīnu, tad, lai uzturētu mērķa INR diapazonu, jākontrolē INR un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo varfarīna deva.

### Mijiedarbība ar CYP1A2 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu

Obetiholskābe var pastiprināt vienlaikus lietoto zāļu iedarbību, kas ir CYP1A2 substrāti. Ieteicama CYP1A2 substrātu ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, teofilīna un tizanidīna) terapeitiska kontrole.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par obetiholskābes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Ocaliva lietošanas grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai obetiholskābe izdalās mātes pienā. Spricētot pēc pētījumiem ar dzīvniekiem un paredzamās farmakoloģijas, nav sagaidāms, ka obetiholskābe traucē barošanai ar krūti vai kavē ar krūti barota bērna augšanu vai attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar obetiholskābi/atturēties no Ocaliva lietošanas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ocaliva neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, bija nieze (63 %) un nogurums (22 %). Visbiežākā blakusparādība, kuras dēļ pārtrauca ārstēšanu, bija nieze. Lielākā daļa niezes gadījumu attīstījās pirmajā terapijas mēnesī, un laikā gaitā, turpinot terapiju, tiem bija tendence izzust.

## Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nākamajā tabulā apkopotās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar obetiholskābes lietošanu, klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### **1. tabula. Blakusparādību sastopamības biežums PBH pacientiem**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Nav zināmi</b>
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Vairogdziedzera funkcijas traucējumi	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Orofaringeālas sāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes un diskomforta sajūta vēderā	Aizcietējums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu mazspēja, palielināts bilirubīna līmenis asinīs, dzelte, aknu ciroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Ekzēma, izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Perifēra tūska, drudzis	

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Ārstēšanas pārtraukšana

Blakusparādības, kuru dēļ pārtrauca ārstēšanu, attīstījās 1 % (nieze) obetiholskābes titrēšanas grupas un 11 % (nieze un nogurums) obetiholskābes 10 mg grupas pacientiem.

#### Nieze

Apmēram 60 % pacientu anamnēzē pirms iekļaušanas III fāzes pētījumā bija nieze. Terapijas rezultātā radusies nieze parasti sākās pirmajā mēnesī pēc terapijas uzsākšanas.

Salīdzinot ar pacientiem, kas sāka ar 10 mg devu vienreiz dienā obetiholskābes 10 mg grupā, pacientiem obetiholskābes titrēšanas grupā nieze attīstījās retāk (attiecīgi 70 % un 56 %), un ārstēšanu niezes dēļ pārtrauca procentuāli mazāk pacientu (attiecīgi 10 % un 1 %).

Pacientu procentuālā attiecība, kuru ārstēšanā bija jāiejaucas (proti, jāpielāgo deva, jāpārtrauc ārstēšana vai jāsaņem antihistamīna līdzekļu vai žultsskābi saistošu sveķu lietošana), bija 41 % obetiholskābes 10 mg grupā, 34 % obetiholskābes titrēšanas grupā un 19 % placebo grupā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Vislielākā vienas obetiholskābes devas iedarbība veselīgiem brīvprātīgajiem ir bijusi 500 mg devā. Atkārtotas 250 mg devas tika lietotas 12 dienas pēc kārtas, un dažiem dalībniekiem attīstījās nieze un atgriezeniski paaugstinājās aknu transamināžu līmenis. Klīniskajos pētījumos PBH pacientiem, kas lietoja obetiholskābi 25 mg vienreiz dienā (devu, kas 2,5 reizes pārsniedz vislielāko ieteicamo devu) vai 50 mg vienreiz dienā (devu, kas 5 reizes pārsniedz vislielāko ieteicamo devu), novēroja no devas atkarīgu ar aknām saistītu blakusparādību (tādu kā ascīts, primāra biliāra holangīta uzliesmojums, jauna dzeltena parādīšanās) sastopamības pieaugumu un transamināžu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanos (kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal* – ULN)). Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro un jānodrošina piemērota atbalstoša aprūpe.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, žultsskābes un to atvasinājumi, ATĶ kods: A05AA04

##### Darbības mehānisms

Obetiholskābe ir selektīvs un spēcīgs farnesoīda X receptora (FXR - kodolu receptora, kas augstā līmenī ekspresējas aknās un zarnās) agonists. FXR tiek uzskatīts par galveno žultsskābju, iekaisuma, fibrozes un vielmaiņas ceļu regulatoru. FXR aktivācija žultsskābju koncentrāciju šūnu hepatocītos samazina divējādi: nomācot *de novo* sintēzi no holesterīna un palielinot žultsskābju transportu no hepatocītiem. Šie mehānismi ierobežo cirkulējošā žultsskābju tilpuma kopējo apjomu, vienlaikus veicinot žults izdali, tādējādi samazinot aknu ietekmi uz žultsskābēm.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu, 12 mēnešus ilgā pētījumā (POISE) obetiholskābes drošumu un efektivitāti izvērtēja 216 pacientiem ar PBH, kuri UDHS lietoja vismaz 12 mēnešus (stabilu devu  $\geq 3$  mēnešus) vai kuriem bija UDHS nepanesība un kuri UDHS nelietoja  $\geq 3$  mēnešus. Pacientus pētījumā iekļāva, ja sārmainās fosfatāzes (SF) rādītājs vismaz 1,67 reizes pārsniedza normas augšējo robežu (*upper limit of normal*, ULN) un/vai ja kopējā bilirubīna rādītājs bija lielāks par  $1 \times$  ULN, bet mazāks par  $2 \times$  ULN. Pacientus pēc nejaušības principa sadalīja grupās (1:1:1) terapijai vienreiz dienā: placebo, obetiholskābes 10 mg vai obetiholskābes titrēšanas grupā (6 mēnešos samērīgi terapeitiskajai atbildes reakcijai/panesībai 5 mg titrējot līdz 10 mg). Vairākums pacientu (93 %) lietoja kombināciju ar UDHS, bet neliels skaits pacientu (7 %), kuriem bija UDHS nepanesība, placebo, obetiholskābi (10 mg) vai obetiholskābes titrēto devu (no 5 mg līdz 10 mg) lietoja monoterapijā. SF un kopējais bilirubīns tika novērtēti gan kā kategoriskie mainīgie primārajā saliktajā mērķa kritērijā, gan kā pastāvīgi mainīgie laika gaitā.

Pētījuma populāciju veidoja galvenokārt sievietes (91 %) un baltās rases pārstāvji (94 %). Vidējais vecums bija 56 gadi, vairākums pacientu bija mazāk nekā 65 gadus veci. Vidējās SF vērtības pētījuma sākumā bija diapazonā no 316 V/l līdz 327 V/l. Vidējās kopējā bilirubīna vērtības pētījuma sākumā visās terapijas grupās bija diapazonā no 10  $\mu$ mol/l līdz 12  $\mu$ mol/l, 92 % pacientu tās bija normas robežās.

Ārstējot ar obetiholskābi 10 mg vai titrējot obetiholskābi (no 5 mg līdz 10 mg), klīniski un statistiski nozīmīgi ( $p < 0,0001$ ) pieauga pacientu skaits, kas sasniedza primāro salikto mērķa kritēriju visos pētījuma laika punktos, salīdzinot placebo lietotājiem (skatīt 2. tabulu). Atbildes reakciju konstatēja jau pēc 2 nedēļām, tā bija atkarīga no devas (obetiholskābe 5 mg salīdzinājumā ar 10 mg 6 mēnešos,

p = 0,0358).

**2. tabula. PBH pacientu procentuālā attiecība, kuri 6. mēnesī un 12. mēnesī sasniedza primāro salikto mērķa kritēriju<sup>a</sup> ar vai bez UDHS<sup>b</sup>**

	<b>Obetiholskābe 10 mg<sup>c</sup> (N=73)</b>	<b>Obetiholskābes titrēšana<sup>c</sup> (N=70)</b>	<b>Placebo (N=73)</b>
<b>6. mēnesis</b>			
Reaģējušie pacienti, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Attiecīgais 95 % TI	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p vērtība <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NA
<b>12. mēnesis</b>			
Reaģējušie pacienti, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Attiecīgais 95 % TI	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p vērtība <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NA
<b>Primārā mērķa kritērija sastāvdaļas<sup>e</sup></b>			
SF mazāks nekā 1,67 reizes no ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
SF samazinājums par vismaz 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Kopējais bilirubīns vai mazāks par vai vienāds ar 1 reize no ULN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Reaģējušo pētījuma dalībnieku procentuālā attiecība definēta kā SF mazāks nekā 1,67-reizes no ULN, kopējais bilirubīns normas robežās un SF samazinājums par vismaz 15 %. Trūkstošās vērtības tika traktētas kā nereaģēšana. 95 % ticamības intervāla (TI) vērtību aprēķinā tika izmantots Fišera precīzais kritērijs.

<sup>b</sup> Pētījumā bija 16 pacienti (7 %), kam konstatēja nepanesību un kas līdztekus nelietoja UDHS: 6 pacienti (8 %) obetiholskābes 10 mg grupā, 5 pacienti (7 %) obetiholskābes titrēšanas grupā un 5 pacienti (7 %) placebo grupā.

<sup>c</sup> Pacientus pēc nejaušības principa sadalīja grupās (1:1:1), lai viņi visus 12 pētījuma mēnešus vienreiz dienā lietotu obetiholskābi 10 mg vai lai viņiem titrētu obetiholskābes devu (5 mg vienreiz dienā pirmajos 6 mēnešos ar iespēju devu palielināt līdz 10 mg vienreiz dienā pēdējos 6 mēnešos, ja pacientam ir obetiholskābes panesība, taču SF ir 1,67 reizes vai vairāk virs ULN un/vai kopējais bilirubīns virs ULN, vai SF samazinājums ir zem 15 %), vai lai viņi saņemtu placebo.

<sup>d</sup> Obetiholskābes titrēšana un obetiholskābe 10 mg attiecībā pret placebo. P vērtības tiek iegūtas, izmantojot "Cochran-Mantel-Haenszel General Association" testu, kas stratificēts pēc UDHS nepanesības un pirms terapijas SF vairāk nekā 3 reizes no ULN, un/vai AsAT vairāk nekā 2 reizes no ULN, un/vai kopējā bilirubīna virs ULN.

<sup>e</sup> Atbildes reakcijas rādītājus aprēķināja pēc novēroto gadījumu analīzes (proti, [n = novērotie reaģējušie pacienti]/[N = ārstēšanai paredzētā (*intention to treat*, ITT) populācija]); pacientu procentuālā attiecība ar 12. mēneša vērtībām ir 86 %, 91 % un 96 % attiecīgi obetiholskābes 10 mg grupā, obetiholskābes titrēšanas grupā un placebo grupā.

<sup>f</sup> Kopējā bilirubīna vidējā vērtība pētījuma sākumā bija 0,65 mg/dl, 92 % no pētījumā iekļautajiem pacientiem tā bija normas robežās (proti, mazāka par ULN vai vienāda ar to).

#### Vidējais SF samazinājums

Vidējo SF samazinājumu konstatēja jau 2. nedēļā, un līdz 12. mēnesim tas saglabājās pacientiem, kam visus 12 mēnešus uzturēja vienu un to pašu devu. Pacientiem obetiholskābes titrēšanas grupā, kuriem obetiholskābes devu no 5 mg vienreiz dienā palielināja līdz 10 mg vienreiz dienā, papildu SF samazinājumu novēroja 12. mēnesī – tas bija vairākam pacientu.

#### Vidējais gamma glutamiltransferāzes (GGT) samazinājums

Vidējais (95 % TI) GGT samazinājums bija 178 (137, 219) V/l obetiholskābes 10 mg grupā, 138 (102, 174) V/l obetiholskābes titrēšanas grupā un 8 (-32, 48) V/l placebo grupā.

#### Monoterapija



Piecdesmit vienam PBH pacientam ar SF pētījuma sākumā 1,67 reizes vai vairāk virs ULN un/vai kopējo bilirubīnu pētījuma sākumā virs ULN bioķīmisko atbildes reakciju uz obetiholskābes lietošanu monoterapijā (24 pacienti lietoja obetiholskābi 10 mg vienreiz dienā un 27 pacienti lietoja placebo) novērtēja analīzē, kur apvienoti dati no III fāzes nejausināta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta 12 mēnešus ilga pētījuma (POISE) un no nejausināta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta 3 mēnešus ilga pētījuma. Atbildes reakciju saliktajā mērķa kritērijā 3. mēnesī konstatēja 9 ar obetiholskābi ārstētajiem pacientiem (38 %) un 1 ar placebo ārstētajam pacientam (4 %). Vidējais (95 % TI) SF samazinājums ar obetiholskābi ārstētajiem pacientiem bija 246 (165, 327) V/l, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem bija palielinājums 17 (-7, 42) V/l.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ocaliva visās pediatrikās populācijas apakšgrupās PBH indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Obetiholskābe uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) sasniedzot mediānajā laikā ( $t_{max}$ ) apmēram 2 stundās. Vienlaikus lietošana ar ēdienu nemaina obetiholskābes uzsūkšanās apjomu.

### Izkliede

Cilvēka plazmas proteīnu saistīšanās ar obetiholskābi un tās konjugātiem ir lielāka par 99%. Obetiholskābes izkliedes tilpums ir 618 l. Glikoobetiholskābes un tauroobetiholskābes izkliedes tilpumi nav noteikti.

### Biotransformācija

Obetiholskābe aknās savienojas ar glicīnu un taurīnu un izdalās žultī. Šie obetiholskābes glicīna un taurīna konjugāti absorbējas tievajās zarnās un tālāk nokļūst enterohepatiskajā recirkulācijā. Zarnu mikroflora likumainajā zarnā un resnajā zarnā konjugātus var dekonjugēt, tālāk pārveidojot obetiholskābē, kura var reabsorbēties vai izdalīties ar fēcēm, kas ir galvenais eliminācijas ceļš.

Ik dienas lietojot obetiholskābi, uzkrājas obetiholskābes glicīna un taurīna konjugāti, kuru farmakoloģiskā darbība *in vitro* ir līdzīga pirmavota zālēm. Pēc ikdienas lietošanas obetiholskābes glicīna un taurīna konjugātu attiecība metabolīti pret pirmavotu bija attiecīgi 13,8 un 12,3. Veidojas arī vēl trešais obetiholskābes metabolīts 3 glikuronīds, bet tiek uzskatīts, ka tā farmakoloģiskā aktivitāte ir minimāla.

### Eliminācija

Ievadot obetiholskābi, kas iezīmēta ar radioaktīvu izotopu, vairāk nekā 87 % izvadās ar fēcēm. Ekskrēcija ar urīnu ir nepilni 3%.

### Devas/laika proporcionalitāte

Pēc vairāku 5, 10 un 25 mg devu lietošanas vienreiz dienā 14 dienas obetiholskābes sistēmiskā iedarbība pieauga proporcionāli devai. Glikoobetiholskābes un tauroobetiholskābes, un kopējās obetiholskābes iedarbība pieauga vairāk nekā proporcionāli devai.

## Īpašas pacientu grupas

### Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas dati par gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem) ir ierobežoti. Populācijas farmakokinētikas analīze, kas izstrādāta, izmantojot datus par pacientiem līdz 65 gadu vecumam, liecina, ka nav sagaidāma vecuma būtiska ietekme uz obetiholskābes klīrensu no asinsrites.

### Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi par obetiholskābes lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav veikti.

### Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka dzimums obetiholskābes farmakokinētiku neietekmē.

### Rase

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka nav sagaidāma rases ietekme uz obetiholskābes farmakokinētiku.

### Nieru darbības traucējumi

Pētījumā par vienas devas farmakokinētiku, kurā tika lietoti 25 mg obetiholskābes, obetiholskābes un tās konjugātu koncentrācija plazmā pētāmajām personām ar viegliem (pēc rekomendētās formulas aprēķinātais  $aGF\bar{A} \geq 60$  un  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidēji smagiem (pēc rekomendētās formulas aprēķinātais  $aGF\bar{A} \geq 30$  un  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un smagiem (pēc rekomendētās formulas aprēķinātais  $aGF\bar{A} \geq 15$  un  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar normālu nieru funkciju bija apmēram 1,4 līdz 1,6 reizes lielāka. Šis nelielais palielinājums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

### Aknu darbības traucējumi

Obetiholskābe metabolizējas aknās un zarnās. Obetiholskābes, tās aktīvo konjugātu un endogēno žultsskābju sistēmiskā iedarbība pastiprinās pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veselīgiem kontroles pacientiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vieglu aknu darbības traucējumu (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz obetiholskābes farmakokinētiku bija nenozīmīga, tāpēc pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) kopējās obetiholskābes — obetiholskābes un divu tās aktīvo konjugātu summas — vidējais laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) – pēc vienreizējas 10 mg obetiholskābes devas lietošanas pieauga attiecīgi 1,13; 4 un 17 reizes, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Obetiholskābes iekšķīga ievade pelēm, žurkām un suņiem virs robežvērtības, kad nenovēro nevēlamu iedarbību (*No Observed Adverse Effect Limit – NOAEL*), pivotālos atkārtotu devu toksicitātes

pētījumos ietekmēja galvenokārt aknu un/vai žults izvades sistēmu. Starp ietekmes veidiem bija palielināts aknu svars, izmaiņas ķīmiskajos parametros (AlAT, AsAT, LDH, SF, GGT un/vai bilirubīns) serumā un makroskopiskas/mikroskopiskas izmaiņas. Visas izmaiņas pēc dozēšanas pārtraukšanas bija atgriezeniskas, un tās atbilst devas ierobežojošajai toksicitātei cilvēkiem un paredz to (sistēmiskā iedarbība NOAEL gadījumā bija līdz 24 reizes lielāka par to, kas izpaužas, lietojot maksimālo cilvēkam ieteikto devu). Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām obetiholskābes tauro konjugāts tika atrasts žurku mazuliem, ko baro mātiņas, kam dota obetiholskābe.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E 1203)  
Titāna dioksīds (E 171)  
Makrogols (3350) (E 1521)  
Talks (E 553b)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un alumīnija folijas nostiprinošu aizdari.

Iepakojuma lielumi: 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

ADVANZ PHARMA Limited  
Suite 17, Northwood House,  
Northwood Avenue, Santry,

Dublin 9  
Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 12. decembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
<p><b>Intervences pētījums 747-302.</b></p> <p>Apraksts. Lai apstiprinātu Ocaliva efektivitāti un drošumu, RAĪ jāveic pētījums 747-302 – apstiprinošs, dubultmaskēts, nejaušināts, ar placebo kontrolēts, daudzcentru pētījums, kurā pēta ar Ocaliva terapiju saistītu klīnisko ieguvumu pacientiem ar PBH, kam nav atbildes reakcijas uz UDHS terapiju vai kas to nepanes, un jāiesniedz šā pētījuma rezultāti atbilstīgi klīniskajiem mērķa kritērijiem.</p> <p>Pamatojums: izpētīt obetiholskābes ietekmi uz pacientu ar PBH klīnisko iznākumu.</p>	<p>Gala ziņojums: 2023</p>
<p><b>Intervences pētījums 747-401.</b></p> <p>Apraksts. Lai apstiprinātu Ocaliva efektivitāti un drošumu, RAĪ jāveic pētījums 747-401 – dubultmaskēts, nejaušināts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtē Ocaliva efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku pacientiem ar PBH un vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem, un jāiesniedz šā pētījuma rezultāti.</p> <p>Pamatojums: izpētīt ar datu trūkumu saistītās neskaidrības populācijā ar vairāk progresējušu aknu slimību.</p>	<p>Gala ziņojums: 2023</p>

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE 5 mg**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes  
obeticholic acid

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg obetiholskābes.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1139/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1139/003 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ocaliva 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE 5 mg**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes  
obeticholic acid

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg obetiholskābes.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1139/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1139/003 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 10 mg**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes  
obeticholic acid

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg obetiholskābes.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1139/002 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1139/004 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ocaliva 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE 10 mg**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes  
obeticholic acid

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg obetiholskābes.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1139/002 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1139/004 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes obeticholic acid

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Ocaliva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ocaliva lietošanas
3. Kā lietot Ocaliva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ocaliva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Ocaliva un kādam nolūkam to lieto**

Ocaliva satur aktīvo vielu obetiholskābi (farnesoīda X receptoru agonistu), kas palīdz uzlabot Jūsu aknu darbību, samazinot žults veidošanos un uzkrāšanos aknās, kā arī mazinot iekaisumu.

Šīs zāles lieto vienas pašas vai arī kopā ar citām zālēm – ursodezoksiholskābi, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar aknu slimību, kas zināma kā primārs biliārs holangīts.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Ocaliva lietošanas**

#### **Nelietojiet Ocaliva šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret obetiholskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir primārs biliārs holangīts ar aknu cirozi ar tādiem simptomiem kā šķidrums vēdera dobumā vai apjukums (dekompensēta aknu ciroze);
- ja Jums ir žults izvades sistēmas (aknu, žultspūšļa un žultsvadu) pilnīgs nosprostojums.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Ocaliva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums pasliktināsies aknu darbība, Jūsu ārstam, iespējams, būs jāpārtrauc vai jāizbeidz Ocaliva lietošana. Pēc ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam Jūsu ārsts veiks asinsanalīzes, lai kontrolētu Jūsu aknu veselību.

Lietojot Ocaliva, var parādīties nieze, kas dažreiz var kļūt smaga (spēcīga nieze vai nieze vairumā ķermeņa daļu). Jūsu ārsts var izrakstīt citas zāles niezes ārstēšanai vai koriģēt Jums lietojamo Ocaliva devu. Ja Jums parādās neciešama nieze, konsultējieties ar ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

## **Citas zāles un Ocaliva**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši ārstam pastāstiet, ja lietojat tā sauktos žultsskābes saistošus sveķus (holestiramīnu, holestipolu, holesevelamu), ko izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs, jo tie var pavājināt Ocaliva iedarbību. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, tad Ocaliva lietojiet vismaz 4–6 stundas pirms vai 4–6 stundas pēc žultsskābes saistošu sveķu lietošanas, atvēlot iespējami visilgāko starplaiku.

Dažu zāļu, piemēram, teofilīna (zāļu, kas palīdz elpošanā) vai tizanidīna (zāļu, kas mazina muskuļu stīvumu un saspringumu), līmenis Ocaliva lietošanas laikā varētu būt paaugstināts, un ārstam tas jākontrolē. Ārstam, iespējams, vajadzēs kontrolēt, cik labi notiek asins recēšana, ja lietojat tādas zāles kā varfarīns (zāles, kas uzlabo asins plūsmu) kopā ar Ocaliva.

## **Grūtniecība**

Nav pieredzes par Ocaliva lietošanu grūtniecības laikā. Piesardzības nolūkos Ocaliva nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

## **Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ārsts noteiks, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti vai jāpārtrauc terapija ar Ocaliva/jāatturas no Ocaliva lietošanas, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **Ocaliva satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Ocaliva**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms ārstēšanas ar Ocaliva uzsākšanas ir jābūt zināmiem Jūsu aknu darbības rādītājiem. Ja Jums ir primārs biliārs holangīts ar aknu cirozi ar tādiem simptomiem kā šķidrums vēdera dobumā vai apjukums (dekompensēta aknu ciroze), vai arī ja Jums ir pilnīgs žultsceļu (aknu, žultspūšļa un žultsvadu) nosprostojums, tas ir jānosaka (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Ocaliva šādos gadījumos”, ”Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ieteicamā sākuma deva ir viena 5 mg apvalkotā tablete vienreiz dienā.

Jūsu ārsts, iespējams, korigēs Jums lietojamo devu, ņemot vērā Jūsu aknu darbības rādītājus, kā arī tad, ja Jums radīsies grūti paciešama nieze.

Atkarībā no Jūsu organisma atbildes reakcijas pēc 6 mēnešiem ārsts devu var palielināt līdz 10 mg vienreiz. Devas maiņu ārsts apspriedīs ar Jums.

Ocaliva varat lietot ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizes. Ja lietojat žultsskābes saistošus sveķus, tad šīs zāles lietojiet vismaz 4–6 stundas pirms vai vismaz 4–6 stundas pēc žultsskābes saistošiem sveķiem (skatīt apakšpunktu “Citas zāles un Ocaliva”).

### **Ja esat lietojis Ocaliva vairāk nekā noteikts**

Ja nejausi esat lietojis pārāk daudz tablešu, var rasties nieze vai ar aknām saistītas blakusparādības, piemēram, ādas dzelte. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz stacionāru, lai vaicātu padomu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Ocaliva**

Izlaidiet aizmirsto devu un nākamo devu lietojiet laikā, kad to būtu ierasti lietojis. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

### **Ja pārtraucat lietot Ocaliva**

Ocaliva lietošana Jums jāturpina tik ilgi, cik teicis Jūsu ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš neizrunājot to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja šo zāļu lietošanas gaitā Jums niez āda (parādās nieze) vai nieze kļūst izteiktāka. Vispār ādas nieze ir ļoti bieža blakusparādība (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10), kas sākas pirmajā mēnesī pēc Ocaliva lietošanas sākuma un parasti laika gaitā kļūst mazāk izteikta.

Citas iespējamās blakusparādības var būt:

### **Ļoti biežas blakusparādības**

- sāpes vēderā,
- noguruma sajūta.

### **Biežas blakusparādības (var novērot līdz 1 cilvēkam no 10)**

- vairogdziedzera hormonu rādītāja novirzes,
- reibonis,
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība (sirdsklauves),
- sāpes mutē un kaklā,
- aizcietējums,
- niezoša, sausa un/vai apsārtusi āda (ekzēma),
- izsitumi,
- sāpes locītavās,
- plaukstu un pēdu pietūkums,
- drudzis.

### **Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

Kopš Ocaliva izplatīšanas uzsākšanas ir ziņots par zemāk minētajām blakusparādībām, taču to biežums nav zināms:

- aknu mazspēja,
- palielināts bilirubīna (aknu darbības pārbaudei veikto asins analīžu rādītāja) līmenis,
- acu vai ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte),
- aknu rētošanās (ciroze).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Ocaliva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Ocaliva satur

- Aktīvā viela ir obetiholskābe.
  - Ocaliva 5 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 5 mg obetiholskābes.
  - Ocaliva 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10 mg obetiholskābes.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E 460), nātrija cietes glikolāts (A tips) (skatīt 2. punktu “Ocaliva satur nātriju”), magnija stearāts;
  - apvalks: daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E 1203), titāna dioksīds (E 171), makrogols (3350) (E 1521), talks (E 553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

### Ocaliva ārējais izskats un iepakojums

- Ocaliva 5 mg ir dzeltena, 8 mm liela, apaļa apvalkotā tablete ar “INT” vienā pusē un “5” otrā apvalkotās tabletes pusē.
- Ocaliva 10 mg ir dzeltena 8 mm × 7 mm liela, trīsstūrīga apvalkotā tablete ar “INT” vienā pusē un “10” otrā apvalkotās tabletes pusē.

### Iepakojuma lielumi

1 pudele ar 30 vai 100 apvalkotajām tabletēm Visi

iekpojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate

Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Lielbritānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Тел: +359 88 6666096

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leedu  
Tel: +370 672 12222

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Advanz Pharma France SAS  
Tél: +33 176 701 049

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +370 672 12222

**Luxembourg/Luxemburg**

Advanz Pharma France SAS  
France  
Tél/Tel.: +33 176 701 049

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +36 1 3192633

**Malta**

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

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Nederland  
Tel: +43 1 5037244

**Norge**

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

**Österreich**

Advanz Pharma Österreich  
GmbH  
Tel: +43 800 298 022

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Austrija  
Tel: +43 1 5037244

**Ireland**

Advanz Pharma Limited  
Ireland  
Tel: +353 1800 851 119

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Lietuva  
Tel: +370 672 12222

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +407 303 522 42

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Avstrija  
Tel: +43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421 902 566 333

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanz Pharma Limited  
Ireland  
Tel: +353 1800 851 119

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.