

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película

Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, redondo, de 8 mm, com “INT” gravado numa das faces e “5” gravado na outra face.

Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, triangular, de 8 mm × 7 mm, com “INT” gravado numa das faces e “10” gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ocaliva está indicado para o tratamento da colangite biliar primária (CBP) em combinação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA ou como monoterapia em adultos intolerantes ao UDCA.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Antes do início do tratamento com ácido obeticólico, tem de ser conhecido o estado hepático do doente. Se o doente tem cirrose descompensada (incluindo Classe B ou C de Child-Pugh) ou se tiver tido um acontecimento prévio de descompensação, tal tem de ser determinado antes do início do tratamento porque o ácido obeticólico está contraindicado nestes doentes (ver secções 4.3 e 4.4).

A dose inicial de ácido obeticólico é de 5 mg uma vez por dia durante os primeiros 6 meses. Após os primeiros 6 meses, para os doentes que não alcançaram uma redução adequada da fosfatase alcalina (ALP) e/ou da bilirrubina total e que estão a tolerar o ácido obeticólico, a dose deve ser aumentada para um máximo de 10 mg uma vez por dia.

Em doentes medicados com o ácido obeticólico, não é necessário ajustar a dose de UDCA administrado concomitantemente.

Controlo e ajuste da dose em caso de prurido grave

As estratégias de controlo incluem a adição de resinas sequestradoras de ácidos biliares ou anti-histamínicos.

No caso de doentes que apresentem intolerabilidade grave devido ao prurido, deverá considerar-se uma ou mais das seguintes opções:

- A dose do ácido obeticólico pode ser reduzida para:
 - 5 mg em dias alternados para doentes intolerantes a 5 mg uma vez por dia
 - 5 mg uma vez por dia para doentes intolerantes a 10 mg uma vez por dia
- A administração de ácido obeticólico pode ser temporariamente interrompida durante um período até 2 semanas seguido pelo reinício com uma dose reduzida.
- A dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez por dia, conforme tolerado, para obter a resposta ideal.

A interrupção do tratamento com ácido obeticólico pode ser considerada em doentes que continuem a apresentar prurido intolerável persistente.

Resinas sequestradoras de ácidos biliares

No caso de doentes que estejam a tomar resinas sequestradoras de ácidos biliares, o ácido obeticólico deve ser administrado pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois de tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares ou com o maior intervalo possível (ver secção 4.5).

Dose em falta

Se for esquecida uma dose, a dose em falta deve ser ignorada e o horário normal deve ser retomado para a dose seguinte. Não deve ser tomada uma dose dupla para compensar a dose em falta.

Populações especiais

Compromisso hepático

O ácido obeticólico está contraindicado em doentes com cirrose descompensada (p. ex., Classe B ou C de Child-Pugh) ou um acontecimento prévio de descompensação (ver secções 4.3 e 4.4).

Idosos (≥ 65 anos)

Os dados existentes em doentes idosos são limitados. Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante do ácido obeticólico na população pediátrica no tratamento da CBP.

Modo de administração

O comprimido deve ser tomado por via oral com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com cirrose descompensada (p. ex., Classe B ou C de Child-Pugh) ou acontecimento prévio de descompensação (ver secção 4.4).
- Doentes com obstrução biliar total.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos adversos hepáticos

Foi notificada insuficiência hepática, por vezes fatal ou resultando em transplante hepático, com o tratamento com ácido obeticólico de doentes com CBP com cirrose compensada ou descompensada.

Alguns destes casos ocorreram em doentes com cirrose descompensada quando foram tratados com uma dose superior à recomendada para essa população de doentes; no entanto, continuaram a ser notificados casos de descompensação e insuficiência hepática em doentes com cirrose descompensada, mesmo quando receberam a dose recomendada.

Foram observados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) em doentes medicados com o ácido obeticólico. Foram igualmente observados sinais e sintomas clínicos de descompensação hepática. Estes acontecimentos ocorreram logo desde o primeiro mês de tratamento. Os acontecimentos adversos hepáticos foram observados principalmente com doses superiores à dose máxima recomendada de 10 mg uma vez por dia (ver secção 4.9).

Todos os doentes devem ser monitorizados por rotina relativamente à progressão da CBP, incluindo reações adversas hepáticas, através de avaliações clínicas e laboratoriais, de modo a determinar se é necessária a interrupção do tratamento com ácido obeticólico. Doentes com um risco aumentado de descompensação hepática, incluindo doentes com níveis elevados de bilirrubina, evidência de hipertensão portal (p. ex., ascite, varizes gastroesofágicas, trombocitopenia persistente), doença hepática concomitante (p. ex., hepatite autoimune, doença hepática associada ao álcool) e/ou doença intercorrente grave devem ser monitorizados atentamente para determinar se é necessária a interrupção do tratamento com ácido obeticólico.

O tratamento com ácido obeticólico em doentes com evidências laboratoriais ou clínicas de descompensação hepática (p. ex., ascite, icterícia, sangramento varicoso, encefalopatia hepática), incluindo a progressão para a classe B ou C de Child-Pugh, deve ser interrompido permanentemente (ver secção 4.3).

O tratamento com ácido obeticólico deve ser interrompido durante doença intercorrente grave ou em doentes que sofram reações adversas hepáticas clinicamente significativas, e a função hepática do doente deve ser monitorizada. Após a resolução, e se não houver evidências laboratoriais ou clínicas de descompensação hepática, devem ser considerados os potenciais riscos e benefícios de reiniciar o tratamento com ácido obeticólico.

Prurido grave

Foi notificado prurido grave em 23 % dos doentes tratados no grupo de ácido obeticólico 10 mg, em 19 % dos doentes no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico e em 7 % dos doentes nos grupos de placebo. A mediana do tempo até ao início de prurido grave foi de 11, 158 e 75 dias nos grupos de doentes medicados com ácido obeticólico 10 mg, titulação da dose de ácido obeticólico e placebo, respetivamente. As estratégias de controlo incluem a adição de resinas sequestradoras de ácidos biliares ou de anti-histamínicos, redução da dose, redução da frequência de administração e/ou interrupção temporária da dose (ver secções 4.2 e 4.8).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos no ácido obeticólico

Resinas sequestradoras de ácidos biliares

As resinas sequestradoras de ácidos biliares, como a colestiramina, o colestipol ou o colesevelam adsorvem e reduzem a absorção de ácidos biliares e podem reduzir a eficácia do ácido obeticólico. Quando são administradas concomitantemente resinas sequestradoras de ácidos biliares, o ácido obeticólico deve ser tomado pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois de tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares ou com o maior intervalo possível.

Efeito do ácido obeticólico noutros medicamentos

Varfarina

A razão normalizada internacional (INR) diminui após a coadministração de varfarina e ácido obeticólico. A INR deve ser monitorizada e a dose de varfarina ajustada, se necessário, para manter o intervalo de INR pretendido aquando da coadministração de ácido obeticólico e varfarina.

Interação com substratos da CYP1A2 com índice terapêutico estreito

O ácido obeticólico pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos da CYP1A2. Recomenda-se a monitorização terapêutica dos substratos da CYP1A2 com índice terapêutico estreito (p. ex., teofilina e tizanidina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do ácido obeticólico em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ocaliva durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o ácido obeticólico é excretado no leite humano. Com base em estudos realizados em animais e na farmacologia pretendida, não se prevê que o ácido obeticólico interfira com a amamentação nem com o crescimento ou desenvolvimento de uma criança lactente (ver secção 5.3). A decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Ocaliva tem de ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos sobre a fertilidade ou a reprodução (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ocaliva sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram prurido (63 %) e fadiga (22 %). A reação adversa que mais frequentemente levou à interrupção foi o prurido. A maioria dos casos de prurido ocorreu no primeiro mês de tratamento e teve tendência a desaparecer ao longo do tempo com a continuação da administração do fármaco.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas com ácido obeticólico encontram-se listadas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência da MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência das reações adversas em doentes com CBP

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Desconhecido
Doenças endócrinas		Anomalia do funcionamento da tireoide	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas	
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor orofaríngea	
Doenças gastrointestinais	Dor e desconforto abdominal	Obstipação	
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática, bilirrubinemia aumentada, icterícia, cirrose hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Eczema, erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Edema periférico, pirexia	

Descrição de reações adversas selecionadas

Interrupção do tratamento

As reações adversas que levaram à interrupção do tratamento foram de 1 % (prurido) no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico e de 11 % (prurido e fadiga) no grupo de ácido obeticólico 10 mg.

Prurido

Aproximadamente 60 % dos doentes tinham antecedentes de prurido no momento da inclusão no estudo de Fase III. O prurido resultante do tratamento começou em geral no primeiro mês após o início do tratamento.

Em relação aos doentes que começaram com 10 mg uma vez por dia no grupo de ácido obeticólico 10 mg, os doentes no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico apresentaram uma menor

incidência de prurido (70 % e 56 %, respetivamente) e uma taxa de interrupção devido ao prurido mais baixa (10 % e 1 %, respetivamente).

As percentagens de doentes que necessitaram de intervenções (ou seja, ajustes da dose, interrupções do tratamento ou início de anti-histamínicos ou resinas sequestradoras de ácidos biliares) foram de 41 % no grupo de ácido obeticólico 10 mg, 34 % no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico e de 19 % no grupo de placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A exposição de dose única mais elevada ao ácido obeticólico em voluntários saudáveis foi numa dose de 500 mg. Foram administradas doses repetidas de 250 mg durante 12 dias consecutivos, tendo alguns indivíduos apresentado prurido e aumentos reversíveis das transaminases hepáticas. Em ensaios clínicos, doentes com CBP medicados com ácido obeticólico 25 mg uma vez por dia (2,5 vezes a dose mais elevada recomendada) ou 50 mg uma vez por dia (5 vezes a dose mais elevada recomendada) apresentaram um aumento dependente da dose na incidência de reações adversas hepáticas (p. ex., ascites, exacerbação de colangite biliar primária, novo aparecimento de icterícia) e aumentos das transaminases e da bilirrubina (até mais de 3 vezes o limite superior do valor normal [LSN]). Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente observados, devendo ser administrados cuidados de suporte, conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica biliar e hepática, ácidos biliares e derivados, código ATC: A05AA04

Mecanismo de ação

O ácido obeticólico é um agonista seletivo e potente do recetor farnesoide X (FXR), um recetor nuclear com expressão elevada no fígado e no intestino. Pensa-se que o FXR é um importante regulador das vias inflamatória, fibrótica e metabólica dos ácidos biliares. A ativação do FXR diminui as concentrações intracelulares de ácidos biliares nos hepatócitos mediante a supressão da síntese *de novo* a partir do colesterol, assim como pelo aumento do transporte dos ácidos biliares para fora dos hepatócitos. Estes mecanismos limitam a dimensão global da acumulação de ácidos biliares em circulação enquanto promovem a colerese, reduzindo, assim, a exposição hepática aos ácidos biliares.

Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de fase III, aleatorizado, em regime de dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos, com a duração de 12 meses (POISE) avaliou a segurança e a eficácia de ácido obeticólico em 216 doentes com CBP medicados com UDCA durante pelo menos 12 meses (dose estável durante ≥ 3 meses) ou que não conseguiam tolerar o UDCA e não o receberam durante ≥ 3 meses. Os doentes eram incluídos no ensaio se a fosfatase alcalina (ALP) apresentasse um valor igual ou superior a 1,67 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e/ou se a bilirrubina total apresentasse um valor superior a $1 \times$ LSN mas inferior a $2 \times$ LSN. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber placebo uma vez por dia, ácido obeticólico 10 mg ou titulação da dose de ácido obeticólico (5 mg aumentados para 10 mg ao fim de 6 meses dependendo da resposta terapêutica/tolerabilidade). A

maioria (93 %) dos doentes recebeu tratamento em combinação com UDCA; houve um número reduzido de doentes (7 %) que não conseguiu tolerar o UDCA e recebeu placebo, ácido obeticólico (10 mg) ou titulação da dose de ácido obeticólico (5 mg para 10 mg) em monoterapia. A ALP e a bilirrubina total foram avaliadas como variáveis de categorias no parâmetro de avaliação composto primário, bem como variáveis contínuas ao longo do tempo.

A população do estudo foi predominantemente feminina (91 %) e de raça caucasiana (94 %). A idade média foi de 56 anos, tendo a maioria dos doentes menos de 65 anos de idade. Os valores médios da ALP no início do estudo variaram entre 316 U/l e 327 U/l. Os valores médios da bilirrubina total no início do estudo variaram entre 10 µmol/l e 12 µmol/l em todos os grupos de tratamento, com 92 % dos doentes dentro do intervalo normal.

O tratamento com ácido obeticólico 10 mg ou titulação da dose de ácido obeticólico (5 mg para 10 mg) resultou em aumentos clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) em relação ao placebo no número de doentes que alcançaram o parâmetro de avaliação composto primário em todos os momentos de avaliação do estudo (ver Tabela 2). As respostas ocorreram logo ao fim de 2 semanas e foram dependentes da dose (ácido obeticólico 5 mg em comparação com 10 mg aos 6 meses, $p = 0,0358$).

Tabela 2. Percentagem de doentes com CBP que alcançaram o parâmetro de avaliação composto primário^a no mês 6 e mês 12 com ou sem UDCA^b

	Ácido obeticólico 10 mg^c (N = 73)	Ácido obeticólico Titulação^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Mês 6			
Doentes que responderam ao tratamento, n (%) IC de 95 % correspondente	37 (51) 39 %; 62 %	24 (34) 23 %; 45 %	5 (7) 1 %; 13 %
Valor p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Mês 12			
Doentes que responderam ao tratamento, n (%) IC de 95 % correspondente	35 (48) 36 %; 60 %	32 (46) 34 %; 58 %	7 (10) 4 %; 19 %
Valor p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Componentes do parâmetro de avaliação primário^e			
ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Diminuição na ALP de pelo menos 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total inferior ou igual a 1 vez LSN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Percentagem de indivíduos que obteve uma resposta definida como um valor de ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, bilirrubina total dentro do intervalo normal e uma diminuição de ALP de pelo menos 15 %. Os valores em falta foram considerados como não-resposta. Foi utilizado o teste exato de Fisher para calcular os intervalos de confiança (IC) de 95 %.

^b No ensaio identificaram-se 16 doentes (7 %) que foram intolerantes e não receberam UDCA concomitantemente: 6 doentes (8 %) no grupo de ácido obeticólico 10 mg, 5 doentes (7 %) no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico e 5 doentes (7 %) no grupo de placebo.

^c Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber ácido obeticólico 10 mg uma vez por dia durante todos os 12 meses do ensaio ou titulação da dose de ácido obeticólico (5 mg uma vez por dia durante os primeiros 6 meses com a opção de aumentar para 10 mg uma vez por dia nos últimos 6 meses se o doente tiver tolerado ácido obeticólico, mas tiver tido um valor de ALP 1,67 vezes igual ou superior ao LSN e/ou bilirrubina total acima do LSN ou inferior a 15 % de redução da ALP) ou placebo.

^d Titulação da dose de ácido obeticólico e ácido obeticólico 10 mg versus placebo. Os valores “p” foram obtidos utilizando o teste de associação geral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por intolerância ao UDCA e ALP pré-tratamento superior a 3 vezes ULN e/ou AST superior a 2 vezes ULN e/ou bilirrubina total superior a ULN.

^e As taxas de resposta foram calculadas com base na análise do caso observado (ou seja, [n = doentes observados que responderam]/[N = população com intenção de tratar — ITT]); percentagem de doentes com valores de 86 %, 91 % e 96 % no mês 12 para os grupos de ácido obeticólico 10 mg, de titulação da dose de ácido obeticólico e de placebo, respetivamente.

^f O valor médio da bilirrubina total no início do estudo foi de 0,65 mg/dl e situava-se dentro do intervalo normal (ou seja, inferior ou igual ao LSN) em 92 % dos doentes participantes no estudo.

Redução média da ALP

As reduções médias da ALP foram observadas logo na semana 2 e mantiveram-se até ao mês 12 em doentes que foram mantidos com a mesma dose ao longo dos 12 meses. No caso dos doentes no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico cuja dose de ácido obeticólico foi aumentada de 5 mg uma vez por dia para 10 mg uma vez por dia, foram observadas reduções adicionais da ALP no mês 12 na maioria dos doentes.

Redução média da gamaglutamil transferase (GGT)

A redução média (IC de 95 %) na GGT foi de 178 (137, 219) U/l no grupo de ácido obeticólico 10 mg, de 138 (102, 174) U/l no grupo de titulação da dose de ácido obeticólico e de 8 (-32, 48) U/l no grupo de placebo.

Monoterapia

Cinquenta e um doentes com CBP com valor de ALP no início do estudo 1,67 vezes igual ou superior ao LSN e/ou bilirrubina total superior ao LSN foram avaliados para uma resposta bioquímica ao ácido obeticólico em monoterapia (24 doentes receberam ácido obeticólico 10 mg uma vez por dia e 27 doentes receberam placebo) numa análise de dados agrupados provenientes de um estudo de fase III aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo (POISE) com a duração de 12 meses e de um estudo aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo com a duração de 3 meses. No mês 3, 9 (38 %) doentes tratados com ácido obeticólico obtiveram resposta ao parâmetro de avaliação composto em comparação com 1 (4 %) doente tratado com placebo. A redução média (IC de 95 %) da ALP nos doentes tratados com ácido obeticólico foi de 246 (165, 327) U/l em comparação com um aumento de 17 (-7, 42) U/l nos doentes tratados com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ocaliva em todos os subgrupos da população pediátrica na CBP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ácido obeticólico é absorvido com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) num tempo mediano (t_{max}) de aproximadamente 2 horas. A coadministração com alimentos não altera a extensão da absorção do ácido obeticólico.

Distribuição

A ligação de proteínas plasmáticas humanas ao ácido obeticólico e seus conjugados é superior a 99 %. O volume de distribuição do ácido obeticólico é de 618 l. Os volumes de distribuição do ácido glico- e tauro-obeticólico não foram determinados.

Biotransformação

O ácido obeticólico é conjugado com a glicina ou a taurina no fígado e excretado pela biliar. Estes conjugados do ácido obeticólico com glicina e taurina são absorvidos no intestino delgado levando à recirculação entero-hepática. Os conjugados podem ser separados no íleo e no cólon pela microbiota intestinal, resultando na conversão em ácido obeticólico que pode ser reabsorvido ou excretado nas fezes, a principal via de eliminação.

Após a administração diária de ácido obeticólico, verificou-se uma acumulação dos conjugados de ácido obeticólico com glicina e taurina que têm atividades farmacológicas *in vitro* similares ao fármaco original. As razões entre os metabolitos e o composto original dos conjugados do ácido obeticólico com glicina e taurina foram de 13,8 e 12,3, respectivamente, após administração diária. Forma-se um terceiro metabolito do ácido obeticólico, o 3-glucuronido, que se considera ter uma atividade farmacológica mínima.

Eliminação

Após a administração do ácido obeticólico radiomarcado, mais de 87 % é excretado nas fezes. A excreção urinária é inferior a 3 %.

Proporcionalidade entre dose/tempo

Após a administração de múltiplas doses de 5 mg, 10 mg e 25 mg uma vez por dia durante 14 dias, as exposições sistêmicas ao ácido obeticólico aumentaram proporcionalmente à dose. As exposições do ácido glico- e tauro-obeticólico e do ácido obeticólico total aumentam mais do que proporcionalmente à dose.

Populações especiais

Idosos

Os dados farmacocinéticos em doentes idosos (≥ 65 anos) são limitados. A análise farmacocinética da população, desenvolvida utilizando dados de doentes até aos 65 anos, indicou que não se espera que a idade influencie significativamente a depuração do ácido obeticólico da circulação.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ácido obeticólico em doentes com menos de 18 anos de idade.

Sexo

A análise farmacocinética da população indicou que o sexo não influencia a farmacocinética do ácido obeticólico.

Raça

A análise farmacocinética da população indicou que não é previsível que a raça influencie a farmacocinética do ácido obeticólico.

Compromisso renal

Num estudo farmacocinético de dose única dedicado que utilizou 25 mg de ácido obeticólico, as exposições plasmáticas ao ácido obeticólico e seus conjugados foram aumentadas em cerca de 1,4 a 1,6 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro (modificação da dieta em doença renal [MDRD] eGFR ≥ 60 e < 90 ml/min/1,73 m²), moderado (MDRD eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min/1,73 m²) e grave (MDRD eGFR ≥ 15 e < 30 ml/min/1,73 m²) em comparação com indivíduos com função renal normal. Este aumento modesto não é considerado clinicamente significativo.

Compromisso hepático

O ácido obeticólico é metabolizado no fígado e nos intestinos. A exposição sistêmica ao ácido obeticólico, aos respetivos conjugados ativos e aos ácidos biliares endógenos aumenta em doentes com compromisso hepático moderado e grave (Classes B e C de Child-Pugh, respetivamente) em comparação com controlos saudáveis (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

O impacto do compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) na farmacocinética do ácido obeticólico foi negligenciável, pelo que não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (Classe A, B e C de Child-Pugh, respetivamente), a AUC média do ácido obeticólico total, a soma do ácido obeticólico e dos seus dois conjugados ativos aumentou 1,13; 4 e 17 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal após a administração de uma dose única de 10 mg de ácido obeticólico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a fertilidade, reprodutiva e para o desenvolvimento.

A administração oral do ácido obeticólico acima do NOAEL em murganhos, ratos e cães nos principais estudos de toxicidade de doses repetidas resultou principalmente em efeitos no sistema hepatobiliar. Estes efeitos incluíram aumento do peso do fígado, alterações nos parâmetros químicos séricos (ALT, AST, LDH, ALP, GGT e/ou bilirrubina) e alterações macroscópicas/microscópicas. Todas as alterações foram reversíveis após descontinuação da administração do fármaco e são consistentes com e preveem a toxicidade limitada pela dose no ser humano (a exposição sistêmica ao NOAEL foi até 24 vezes superior à observada na dose máxima recomendada para o ser humano). Num estudo de toxicidade pré e pós-natal realizado em ratos, o conjugado tauro do ácido obeticólico foi encontrado em crias alimentadas por mães medicadas com ácido obeticólico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460)
Glicolato de amido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool poli(vinílico), parcialmente hidrolisado (E 1203)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)

Talco (E 553b)
Óxido de ferro amarelo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno de segurança para crianças e selo de inviolabilidade de película de alumínio.

Apresentações: 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 2016

Data da última renovação: 9 de novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VÉIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Estudo intervencional 747-302:</p> <p>Descrição: para confirmar a eficácia e a segurança de Ocaliva, o titular da AIM deve realizar o estudo 747-302, e apresentar os seus resultados, um estudo de confirmação multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo que investiga os benefícios clínicos associados ao tratamento com Ocaliva em doentes com CBP que não respondam ou sejam intolerantes ao tratamento com UDCA com base nos parâmetros de avaliação clínica.</p> <p>Fundamentos: investigar o efeito do ácido obeticólico nos resultados clínicos em indivíduos com CBP.</p>	Relatório final: 2023
<p>Estudo intervencional 747-401:</p> <p>Descrição: para confirmar a eficácia e a segurança de Ocaliva, o titular da AIM deve realizar o estudo 747-401, e apresentar os seus resultados, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo que avalia a eficácia, a segurança e a farmacocinética de Ocaliva em doentes com CBP e compromisso hepático moderado a grave.</p> <p>Fundamentos: investigar as incertezas relacionadas com a falta de dados numa população com doença hepática em estado mais avançado.</p>	Relatório final: 2023

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1139/003 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ocaliva 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1139/003 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM 10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/002 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1139/004 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ocaliva 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO 10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/16/1139/002 30 comprimidos revestidos por película
EU/ 1/16/1139/004 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película ácido obeticólico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ocaliva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ocaliva
3. Como tomar Ocaliva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ocaliva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ocaliva e para que é utilizado

Ocaliva contém a substância ativa ácido obeticólico (agonista do recetor farnesoide X), que ajuda a melhorar a forma como o seu fígado funciona, através da redução da produção e da acumulação de bÍlis no fígado e também redução da inflamação.

Este medicamento é utilizado para tratar doentes adultos com um tipo de doença do fígado conhecida como colangite biliar primária, quer isoladamente quer em combinação com outro medicamento, o ácido ursodesoxicólico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ocaliva

Não tome Ocaliva

- se tem alergia ao ácido obeticólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver colangite biliar primária com cirrose hepática com sintomas tais como fluido na barriga ou confusão (cirrose hepática descompensada).
- se tiver uma obstrução completa do trato biliar (fígado, vesícula biliar e canais biliares).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ocaliva.

O seu médico poderá ter interromper ou descontinuar Ocaliva se a sua função hepática se agravar. O seu médico realizará análises sanguíneas para monitorizar a saúde do seu fígado quando iniciar o tratamento e regularmente daí em diante.

Pode ocorrer comichão ao tomar Ocaliva e, por vezes, pode tornar-se grave (comichão intensa ou comichão em grande parte do seu corpo). O seu médico pode prescrever outros medicamentos para o tratamento da comichão ou ajustar a sua dose de Ocaliva. Se tiver comichão difícil de tolerar, fale com o seu médico.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não está indicado para utilização em crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Ocaliva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar as denominadas resinas sequestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam), utilizadas para baixar os níveis de colesterol no sangue, uma vez que poderão diminuir o efeito de Ocaliva. Se tomar algum destes medicamentos, tome Ocaliva pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois de tomar a resina sequestradora de ácidos biliares, espaçando o máximo de tempo possível.

Os níveis de alguns medicamentos, como a teofilina (um medicamento para ajudar a respirar) ou a tizanidina (um medicamento para aliviar a rigidez e restrição dos músculos) podem aumentar, pelo que poderá ser necessário o seu médico monitorizá-los enquanto toma Ocaliva. O seu médico pode necessitar de monitorizar quão bem o seu sangue coagula quando toma medicamentos como a varfarina (um medicamento para ajudar a circulação sanguínea) com Ocaliva.

Gravidez

Não há experiência sobre a utilização de Ocaliva na gravidez. Como medida de precaução, não deverá tomar Ocaliva se está grávida.

Amamentação

Não se sabe se este medicamento passa para o leite humano. O seu médico decidirá se deve interromper a amamentação ou interromper/abster-se de tomar Ocaliva, tendo em conta os benefícios da amamentação para o bebé e os benefícios do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nulo ou desprezável.

Ocaliva contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ocaliva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes do início do tratamento com Ocaliva, o estado do seu fígado tem de ser conhecido. Se tiver colangite biliar primária com cirrose hepática com sintomas tais como fluido na barriga ou confusão (cirrose hepática descompensada) ou se tiver um bloqueio completo do trato biliar (fígado, vesícula biliar e vias biliares), tal deve ser determinado (ver secção 2, Não tome Ocaliva, Advertências e precauções).

A dose inicial recomendada é de um comprimido revestido por película de 5 mg uma vez por dia.

O seu médico poderá ajustar a sua dose, dependendo do funcionamento do seu fígado ou se sentir comichão que seja difícil de tolerar.

Dependendo da resposta do seu corpo após 6 meses, o seu médico poderá aumentar a sua dose para 10 mg uma vez por dia. O seu médico falará consigo sobre qualquer alteração da dose.

Pode tomar Ocaliva com ou sem alimentos. Se tomar resinas sequestradoras de ácidos biliares, tome este medicamento pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois da resina sequestradora de ácidos biliares (ver secção “Outros medicamentos e Ocaliva”).

Se tomar mais Ocaliva do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, poderá sentir comichão ou efeitos indesejáveis relacionados com o fígado, como amarelecimento da pele. Contacte imediatamente um médico ou vá a um hospital para obter aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Ocaliva

Ignore a dose de que se esqueceu e tome a dose seguinte como habitualmente o faria. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ocaliva

Deverá continuar a tomar Ocaliva enquanto o seu médico lhe disser. Não deixe de tomar o medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver comichão na pele (prurido) ou se a comichão piorar enquanto estiver a tomar este medicamento. Em geral, a comichão na pele é um efeito indesejável muito frequente (pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas) que começa no primeiro mês após o início do tratamento com Ocaliva e normalmente torna-se menos grave ao longo do tempo.

Outros efeitos indesejáveis possíveis podem ser:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

- dor no estômago
- sensação de cansaço

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- irregularidades das hormonas da tiroide
- tonturas
- batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações)
- dor na boca e na garganta
- obstipação
- pele com comichão, seca e/ou vermelha (eczema)
- erupção na pele
- dores nas articulações
- inchaço das mãos e pés
- febre

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados após a introdução de Ocaliva no mercado, mas não é conhecida a frequência com que ocorrem:

- insuficiência hepática
- aumento na bilirrubina (análise ao sangue relativa ao fígado)

- amarelecimento de olhos ou pele (icterícia)
- cicatrizes no fígado (cirrose)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ocaliva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ocaliva

- A substância ativa é o ácido obeticólico.
 - Ocaliva 5 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.
 - Ocaliva 10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E 460), glicolato de amido sódico (Tipo A) (ver secção 2 “Ocaliva contém sódio”), estearato de magnésio.
 - Película de revestimento: álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado (E 1203), dióxido de titânio (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talco (E 553b), óxido de ferro amarelo (E 172).

Qual o aspeto de Ocaliva e conteúdo da embalagem

- Ocaliva 5 mg é um comprimido revestido por película amarelo, de 8 mm, redondo, com “INT” numa das faces e “5” na outra face do comprimido revestido por película.
- Ocaliva 10 mg é um comprimido revestido por película amarelo, triangular, com 8 mm × 7 mm, com “INT” numa das faces e “10” na outra face do comprimido revestido por película.

Apresentação

1 frasco com 30 ou 100 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Irlanda

Fabricante

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Ελλάδα

GENEΣΙΣ 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

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Austrija

Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited

Ireland

Tel: +353 1800 851 119

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Austurríki

Tlf: +46 70578 61 00

Italia

Advanz Pharma

Specialty Medicine

Italia S.r.l

Italia

Tel: +39 800 909 792

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Κύπρος

Τηλ: +357 22 765715

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Lietuva

Tel: +370 672 12222

Österreich

Advanz Pharma Österreich GmbH

Tel: +43 800 298 022

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Tel: +48 22 542 81 80

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda

Tel: +351 800 819 926

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Avstrija

Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Itävalta

Tlf: +46 70578 61 00

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Österrike

Tlf: +46 70578 61 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited

Ireland

Tel: +353 1800 851 119

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.