

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocaliva 5 mg comprimate filmate

Ocaliva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ocaliva 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 5 mg.

Ocaliva 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Ocaliva 5 mg comprimate filmate

Comprimat galben, rotund, de 8 mm ștanțat cu „INT” pe o parte și „5” pe cealaltă parte.

Ocaliva 10 mg comprimate filmate

Comprimat galben, triunghiular, de 8 mm × 7 mm, ștanțat cu „INT” pe o parte și „10” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie cunoscut statusul hepatic al pacientului. Faptul că pacientul are ciroză decompensată (inclusiv Child-Pugh clasa B sau C) sau a avut un eveniment de decompensare anterior trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului, întrucât acidul obeticolic este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice.

Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

- Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:
 - 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
 - 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi
- Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

Încetarea tratamentului cu acid obeticolic poate fi luată în considerare la pacienții care continuă să prezinte prurit intolerabil persistent.

Rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari, se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil (vezi pct. 4.5).

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie ignorată și trebuie reluat programul obișnuit pentru doza următoare. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Acidul obeticolic este contraindicat la pacienții cu ciroză decompensată (de exemplu, Child-Pugh clasa B sau C) sau cu eveniment de decompensare anterior (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Vârstnici (≥ 65 ani)

Există date limitate referitoare la pacienți vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a acidului obeticolic la copii și adolescenți în tratamentul CBP.

Mod de administrare

Comprimatul se ia pe cale orală cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu ciroză decompensată (de exemplu, Child-Pugh clasa B sau C) sau cu eveniment de decompensare anterior (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu obstrucție biliară completă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hepatice

Insuficiența hepatică, uneori letală sau ducând la transplant hepatic, a fost raportată în asociere cu tratamentul cu acid obeticolic la pacienții cu CBP care aveau ciroză compensată sau decompensată.

Unele dintre aceste cazuri au apărut la pacienții cu ciroză decompensată sub tratament cu doze mai mari decât doza recomandată pentru respectiva categorie de pacienți; cu toate acestea, au fost raportate în continuare cazuri de decompensare hepatică și insuficiență hepatică la pacienții cu ciroză decompensată, chiar și când li s-a administrat doza recomandată.

S-au observat creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST) la pacienții care utilizau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Evenimentele adverse hepatice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.9).

Toți pacienții trebuie monitorizați cu regularitate pentru a depista progresia CBP, inclusiv reacțiile adverse hepatice, prin teste de laborator și clinice pe baza cărora se va stabili dacă este necesară încetarea tratamentului cu acid obeticolic. Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu valori crescute ale bilirubinei, dovezi de hipertensiune portală (de exemplu, ascită, varice gastroesofagiene, trombocitopenie persistentă), boală hepatică concomitentă (de exemplu, hepatită autoimună, boala hepatică alcoolică) și/sau boală intercurrentă severă trebuie monitorizați îndeaproape pentru a stabili dacă este necesară întreruperea tratamentului cu acid obeticolic.

Tratamentul cu acid obeticolic la pacienții cu dovezi de laborator sau clinice de decompensare hepatică (de exemplu, ascită, icter, sângerare variceală, encefalopatie hepatică), inclusiv progresia la Child-Pugh clasa B sau C, trebui încetat definitiv (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu acid obeticolic trebuie întrerupt în timpul unei boli intercurrente severe sau la pacienții care manifestă reacții adverse hepatice semnificative și funcția hepatică a pacientului trebuie monitorizată. După rezolvare și dacă nu există semne de laborator sau clinice de decompensare hepatică, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale ale reluării tratamentului cu acid obeticolic.

Prurit sever

S-a raportat prurit sever la 23 % dintre pacienții tratați în ramura cu acid obeticolic 10 mg, la 19 % dintre pacienții din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și la 7 % dintre pacienții din ramurile cu placebo. Timpul mediu de instalare a pruritului sever a fost de 11, 158 și 75 de zile pentru pacienți din ramurile cu acid obeticolic 10 mg, de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și cu placebo. Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliari sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra acidului obeticolic

Rășini care leagă acizii biliari

Rășinile care leagă acizii biliari, de exemplu, colestiramina, colestipolul sau colesvelamul, absorb și reduc absorbția acizilor biliari și pot reduce eficacitatea acidului obeticolic. Dacă sunt administrate concomitent rășini care leagă acizii biliari, se va lua acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil.

Efectele acidului obeticolic asupra altor medicamente

Warfarina

Raportul normalizat internațional (INR) este redus în urma coadministrării de warfarină și acid obeticolic. Se va monitoriza INR și doza de warfarină va fi ajustată dacă este necesar, pentru a menține domeniul țintă INR în cazul coadministrării de acid obeticolic și warfarină.

Interacțiune cu substraturile CYP1A2 cu index terapeutic mic

Acidul obeticolic poate crește expunerea la medicamente administrate concomitent care sunt substraturi CYP1A2. Se recomandă monitorizarea terapeutică a substraturilor CYP1A2 cu indice terapeutic mic (de exemplu teofilină și tizanidină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acidului obeticolic la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Ocaliva în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul obeticolic se excretă în laptele uman. Pe baza studiilor la animale și a farmacologiei avute în vedere, nu se anticipează ca acidul obeticolic să interacționeze cu alăptarea sau creșterea sau dezvoltarea unui copil alăptat (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea/de a se abține de la tratamentul cu Ocaliva având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la oameni. Studiile la animale nu indică efecte directe sau indirecte asupra fertilității sau reproducerii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ocaliva nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate au fost pruritul (63 %) și fatigabilitatea (22 %). Cea mai comună reacție adversă conducând la întrerupere a fost pruritul. Majoritatea cazurilor de prurit s-au produs în prima lună de tratament și au avut tendința de rezolvare în timp la continuarea dozei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate cu acidul obeticolic sunt enumerate în tabelul următor în funcție de clasa de organe și frecvență conform sistemului MedDRA. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse la pacienți CBP

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine		Anomalie a funcției tiroidiene	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală	
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Durere orofaringiană	
Tulburări gastro-intestinale	Durere și disconfort abdominal	Constipație	
Tulburări hepatobiliare			Insuficiență hepatică, valori crescute ale bilirubinei, icter, ciroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Eczeme, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Edem periferic, febră	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea tratamentului

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost 1 % (prurit) în brațul de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și 11 % (prurit și fatigabilitate) în ramura cu acid obeticolic 10 mg.

Prurit

Aproximativ 60 % dintre pacienți au avut un istoric de prurit la înregistrarea în studiul în faza III. Pruritul emergent la tratament a debutat în general în cursul primei luni după inițierea tratamentului.

Comparativ cu pacienții care au început cu 10 mg o dată pe zi în grupul cu acid obeticolic 10 mg, pacienții din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic au prezentat o incidență mai mică a pruritelui (70 %, respectiv 56 %) și o rată de întrerupere din cauza pruritelui (10 %, respectiv 1 %).

Procentajele de pacienți care au necesitat intervenții (adică ajustări ale dozei, întreruperi ale tratamentului sau inițierea administrării de antihistaminice sau rășini care leagă acizii biliari) au fost

41 % în ramura cu acid obeticolic 10 mg, 34 % în grupul de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și 19 % în grupul placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare expunere la doză unică de acid obeticolic la voluntari sănătoși a fost de 500 mg. Doze repetate de 250 mg au fost administrate timp de 12 zile consecutive și unii subiecții au prezentat prurit și creșteri reversibile ale transaminazelor hepatice. În cadrul studiilor clinice, pacienții cu CBP care au primit acid obeticolic 25 mg o dată pe zi (de 2,5 ori cea mai mare doză recomandată) sau 50 mg o dată pe zi (de 5 ori cea mai mare doză recomandată), au manifestat o creștere dependentă de doză a reacțiilor adverse hepatice (de exemplu ascită, colangită biliară, icter nou) și creșteri ale valorilor transaminazelor și bilirubinei (până la de trei ori mai mari decât limita normal superioară [LNS]). În caz de supradoză, pacienții trebuie urmăriți cu atenție și să li se acorde tratament simptomatic, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Tratament biliar și hepatic, acizi biliari și derivate, codul ATC: A05AA04

Mecanism de acțiune

Acidul obeticolic este un agonist selectiv și puternic pentru receptorul farnesoid X (FXR), un receptor nuclear exprimat la concentrații ridicate în ficat și intestin. FXR este considerat un regulator important al acizilor biliari și al căilor infamatorii, fibrotice și metabolice. Activarea FXR reduce concentrațiile acizilor biliari în hepatocitul intracelular prin suprimarea sintezei *de novo* din colesterol, precum și prin creșterea transportului de acizi biliari din hepatocite. Aceste mecanisme limitează dimensiunea globală a volumului de acizi biliari circulanți odată cu promovarea colerezei, reducând astfel expunerea hepatică la acizi biliari.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu de Faza III randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grup paralel pe 12 luni (POISE) a evaluat siguranța și eficacitatea acidului obeticolic la 216 pacienți cu CBP care au luat UDCA timp de minim 12 luni (doză stabilă ≥ 3 luni) sau nu au putut tolera UDCA și nu au primit UDCA timp de ≥ 3 luni. Pacienții au fost incluși în studiu dacă fosfataza alcalină (ALP) a fost mai mare sau egală cu de 1,67 ori limita normală superioară (LNS) și/sau bilirubina totală a fost mai mare ca $1 \times$ LNS dar sub $2 \times$ LNS. Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi o dată pe zi placebo, acid obeticolic 10 mg, sau pentru stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg crescute treptat la 10 mg la 6 luni în funcție de răspunsul terapeutic/tolerabilitate). Majoritatea pacienților (93 %) au primit tratament în combinație cu UDCA și un număr mic de pacienți (7 %) care nu au putut tolera UDCA au primit placebo, acid obeticolic (10 mg) sau doza stabilită treptat de acid obeticolic (5 mg până la 10 mg) ca monoterapie. ALP și bilirubina totală au fost evaluate ca variabile categorice în obiectivul compozit principal, precum și ca variabile continue în timp.

Populația studiului a fost predominant feminină (91 %) și albă (94 %). Vârsta medie a fost 56 de ani, cu majoritatea pacienților sub 65 de ani. Valorile medii de referință ale ALP au fost între 316 U/l și

327 U/l. Valorile medii de referință ale bilirubinei totale au fost de la 10 μ mol/l la 12 μ mol/l în ramurile de tratament, cu 92 % dintre pacienți în limitele normale.

Tratamentul cu acid obeticolic 10 mg sau stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg la 10 mg) au dus la creșteri semnificative clinic și statistic ($p < 0,0001$) relativ la placebo ale numărului de pacienți care au atins obiectivul compozit principal în toate momentele studiului (vezi tabelul 2). Răspunsurile s-au produs începând cu 2 săptămâni și au fost dependente de doză (acid obeticolic 5 mg comparativ cu 10 mg la 6 luni, $p = 0,0358$).

Tabelul 2. Procentul de pacienți cu CBP care au atins obiectivul compozit principal^a în lunile 6 și 12 cu sau fără UDCA^b

	Acid obeticolic 10 mg^c (N=73)	Acid obeticolic Stabilire treptată a dozei^c (N=70)	Placebo (N = 73)
Luna 6			
Respondenți, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Corespunzător la ÎI 95 %	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valoare p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Luna 12			
Respondenți, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Corespunzător la ÎI 95 %	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valoare p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Componente ale obiectivului principal^e			
ALP sub 1,67 ori LNS, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Reducerea ALP de minim 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirubina totală mai puțin sau egal cu de 1 ori LNS ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Procentajul de subiecți care au realizat un răspuns, definit ca o valoare ALP mai mică de 1,67 ori LNS, bilirubina totală în limitele normale și o reducere a ALP de minim 15 %. Valorile lipsă au fost considerate non-răspuns. Testul Fisher exact a fost folosit pentru a calcula Intervalele de Încredere (ÎI) 95 %.

^b În cadrul studiului au existat 16 pacienți (7 %) care au avut intoleranță și nu au primit concomitent UDCA: 6 pacienți (8 %) din ramura cu acid obeticolic 10 mg, 5 pacienți (7 %) din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și 5 pacienți (7 %) din ramura placebo.

^c Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi acid obeticolic 10 mg o dată pe zi în toate cele 12 luni ale studiului sau pentru stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg o dată pe zi în primele 6 luni, cu opțiunea de creștere la 10 mg o dată pe zi în timpul ultimelor 6 luni dacă pacientul a tolerat acidul obeticolic, dar a avut ALP de 1,67 ori mai mare ca LNS sau mai mult și/sau bilirubina totală mai mare ca LNS, sau mai mică decât reducerea de 15 % a ALP) sau placebo.

^d Grupul de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și cel cu acid obeticolic 10 mg comparativ cu grupul cu placebo. Valorile p sunt obținute pe baza testului Cochran–Mantel–Haenszel stratificat după intoleranța la UDCA și ALP pre-tratament mai mare decât 3 \times LNS și/sau AST mai mare decât 2 \times LNS și/sau bilirubina totală mai mare decât LNS.

^e Ratele de răspuns au fost calculate pe baza analizei cazurilor observate (adică, $[n = \text{respondent observat}]/[N = \text{Populație cu Intenție de tratament (ITT)}]$); procentajele pacienților cu valori în luna 12 sunt 86 %, 91 % și 96 % pentru ramurile cu acid obeticolic 10 mg, respectiv de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și cu placebo.

^f Valoarea de referință medie pentru bilirubina totală a fost 0,65 mg/dl, și a fost în limite normale (adică mai mică sau egală cu LNS) la 92 % dintre pacienții înscriși.

Reducerea medie a ALP

Reducerile medii ale ALP au fost observate încă din săptămâna 2 și s-au menținut până în luna 12 pentru pacienți la care s-a menținut aceeași doză pe parcursul celor 12 luni. Pentru pacienții din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic a căror doză de acid obeticolic a fost crescută de la 5 mg o dată pe zi la 10 mg o dată pe zi s-au observat reduceri suplimentare ale ALP în luna 12 la majoritatea pacienților.

Reducerea medie a gama – glutamiltransferazei (GGT)

Reducerea medie (Î 95 %) a GGT a fost 178 (137, 219) U/l în grupul cu acid obeticolic 10 mg, 138 (102, 174) U/l în ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și 8 (-32, 48) U/l în ramura cu placebo.

Monoterapie

Cincizeci și unu de pacienți cunoscuți cu CBP cu valori ALP de 1,67 ori peste LNS sau mai mari și/sau bilirubina totală mai mare decât LNS au fost evaluați cu privire la răspunsul biochimic la acidul obeticolic în monoterapie (24 pacienți au primit acid obeticolic 10 mg o dată pe zi și 27 pacienți au primit placebo) într-o analiză combinată a datelor unui studiu din faza III randomizat, dublu orb, cu control placebo de 12 luni (POISE) și ale unui studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, de 3 luni. În luna 3, 9 (38 %) pacienții tratați cu acid obeticolic au obținut un răspuns la obiectivul compozit, comparativ cu 1 pacient (4 %) tratat cu placebo. Reducerea medie (Î 95 %) a ALP la pacienții tratați cu acid obeticolic a fost 246 (165, 327) U/l comparativ cu o creștere de 17 (-7, 42) U/l la pacienții tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ocaliva la toate subgrupele de copii și adolescenți în CBP (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acidul obeticolic este absorbit iar concentrațiile plasmatice de vârf (C_{max}) apar la un timp mediu (t_{max}) de aproximativ 2 ore. Coadministrarea cu alimente nu influențează gradul de absorbție al acidului obeticolic.

Distribuție

Legarea acidului obeticolic și a conjugatelor sale de proteinele din plasma umană este mai mare de 99 %. Volumul de distribuție al acidului obeticolic este de 618 l. Volumele de distribuție pentru conjugatele cu glicină și taurină ale acidului obeticolic nu au fost determinate.

Metabolizare

Acidul obeticolic este conjugat cu glicină sau taurină în ficat și secretat în bilă. Aceste conjugate cu glicină și taurină ale acidului obeticolic sunt absorbite în intestinul subțire conducând la recircularea enterohepatică. Conjugatele pot fi deconjugate în ileus și colon de către microflora intestinală,

conducând la conversia acidului obeticolic, care poate fi reabsorbit sau excretat în fecale, principală rută de eliminare.

După administrarea zilnică a acidului obeticolic a existat o acumulare a conjugatelor cu glicină și taurină ale acidului obeticolic care au activități farmaceutice *in vitro* similare cu cele ale medicamentului părinte. Rapoartele metabolit-medicament părinte ale conjugatelor cu glicină și taurină ale acidului obeticolic au fost de 13,8, respectiv 12,3, după administrarea zilnică. Un al treilea metabolit suplimentar al acidului obeticolic, 3-gluconurida, se formează dar se consideră că are activitate farmacologică minimă.

Eliminare

După administrarea de acid obeticolic marcat radioactiv, mai mult de 87 % se elimină prin fecale. Excreția urinară este sub 3 %.

Liniaritate/Non-liniaritate

În urma administrării de doze multiple de 5, 10 și 25 mg o dată pe zi timp de 14 zile, expunerile sistemice la acidul obeticolic au crescut proporțional cu doza. Expunerile conjugatelor cu glicină și taurină ale acidului obeticolic și acidului obeticolic total cresc mai mult decât proporțional cu doza.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date farmacocinetice limitate privind pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Analiza farmacocinetică a populației, realizată folosind date de la pacienți în vârstă de până la 65 de ani, a indicat că vârsta nu se așteaptă să influențeze semnificativ clearance-ul acidului obeticolic din circulația sanguină.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu acidul obeticolic la pacienți în vârstă de sub 18 ani.

Sex

Analiza farmacocinetică a populației, a indicat că sexul nu influențează farmacocinetica acidului obeticolic.

Rasă

Analiza farmacocinetică a populației, a indicat că nu se anticipează ca rasa să influențeze farmacocinetica acidului obeticolic.

Insuficiență renală

Într-un studiu de farmacocinetică dedicat, cu doză unică, în care s-a utilizat acid obeticolic 25 mg, expunerile plasmatiche la acidul obeticolic și conjugății acestuia au înregistrat valori crescute de aproximativ 1,4 până la 1,6 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (ReFG cu modificarea alimentației în boala renală [MABR] ≥ 60 și < 90 ml/minut/1,73 m²), moderată (ReFG MABR ≥ 30 și < 60 ml/minut/1,73 m²) și severă (ReFG MABR ≥ 15 și < 30 ml/minut/1,73 m²) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Această creștere modestă nu este considerată semnificativă clinic.

Insuficiență hepatică

Acidul obeticolic este metabolizat în ficat și intestine. Expunerea sistemică la acid obeticolic, conjugatele sale active și acizii biliari endogeni este crescută la pacienți cu insuficiență hepatică

moderată și severă (scor Child-Pugh B și respectiv C) comparativ cu subiecții de referință sănătoși (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Impactul insuficienței hepatice ușoare (scorul Child-Pugh A) asupra farmacocineticii acidului obeticolic a fost neglijabil, astfel încât nu a fost necesară nicio ajustare a dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară.

La subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (scor Child-Pugh A, B, și C), ASC medie pentru acidul obeticolic total, suma acidului obeticolic și a celor două conjugate active ale sale, a crescut de 1,13, 4 și 17 ori, comparativ cu funcția hepatică normală în urma administrării unei doze unice de 10 mg acid obeticolic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Administrarea orală de acid obeticolic peste NOAEL la șoareci, șobolani și câini în studii pivot de toxicitate la doză repetată a condus în principal la efect asupra sistemului hepatobiliar. Printre acestea se numără ficatul mărit, modificarea parametrilor serici (ALT, AST, LDH, ALP, GGT și/sau bilirubina) și modificări macroscopice/microscopice. Toate modificările au fost reversibile după încetarea tratamentului și au fost concordante și predictive pentru toxicitatea care limitează doza la om (expunerea sistemică la NOAEL a fost de până la 24 de ori mai mare decât cea observată cu doza maximă recomandată la om). Într-un studiu de toxicitate pre- și post-natală la șoareci, conjugatul cu taurină al acidului obeticolic s-a găsit la puii alăptați de mame la care s-a dozat acid obeticolic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului

Celuloză microcristalină (E 460)
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului

Alcool poli(vinilic), parțial hidrolizat (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxid de fer galben (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este aplicabil.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă și folie de aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 decembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENȚĂ A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscurilor, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Studiu intervențional 747-302: Descriere: Pentru a confirma eficiența și siguranța Ocaliva, MAH trebuie să efectueze și să transmită rezultatele studiului 747-302, un studiu de confirmare dublu orb, randomizat, cu control placebo efectuat în mai multe centre, care să investigheze beneficiul clinic asociat cu tratamentul cu Ocaliva la pacienții cu CBP care fie nu răspund, fie sunt intoleranți la tratamentul UDCA bazat pe obiective clinice. Argumentare: investigarea efectului acidului obeticolic asupra rezultatelor clinice la subiecții cu CBP</p>	Raport final: 2023
<p>Studiu intervențional 747-401: Descriere: Pentru a confirma eficiența și siguranța Ocaliva, MAH trebuie să efectueze și să transmită rezultatele studiului 747-401, un studiu dublu orb, randomizat, cu control placebo care să evalueze eficiența, siguranța și farmacocinetica Ocaliva la pacienții cu CBP și cu insuficiență hepatică moderată și severă. Argumentare: investigarea incertitudinilor legate de lipsa de date la populația cu boală a ficatului mai avansată</p>	Raport final: 2023

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocaliva 5 mg comprimate filmate
acid obeticolic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1139/001 30 de comprimate filmate
EU/1/16/1139/003 100 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ocaliva 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocaliva 5 mg comprimate filmate
acid obeticolic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1139/001 30 de comprimate filmate
EU/1/16/1139/003 100 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocaliva 10 mg comprimate filmate
acid obeticolic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1139/002 30 de comprimate filmate
EU/1/16/1139/004 100 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ocaliva 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ocaliva 10 mg comprimate filmate
acid obeticolic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat filmat

30 de comprimate filmate
100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1139/002 30 de comprimate filmate
EU/1/16/1139/004 100 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Ocaliva 5 mg comprimate filmate Ocaliva 10 mg comprimate filmate acid obeticolic

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ocaliva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ocaliva
3. Cum să luați Ocaliva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ocaliva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ocaliva și pentru ce se utilizează

Ocaliva conține substanța activă acid obeticolic (agoniști ai receptorului farnesoid X), care ajută la îmbunătățirea funcției ficatului scăzând producția și acumularea de bilă în ficat și reducând inflamația.

Acest medicament este folosit pentru a trata pacienții adulți cu un tip de boală a ficatului numită colangită biliară primitivă, fie ca atare, fie împreună cu alt medicament, acidul ursodeoxicolic.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ocaliva

Nu luați Ocaliva

- dacă sunteți alergic la acidul obeticolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți colangită biliară primară cu ciroză hepatică manifestată cu simptome cum sunt prezența de lichid în abdomen sau confuzie (ciroză hepatică decompensată).
- dacă aveți un blocaj sau o inflamație acută a tractului biliar (ficat, vezica biliară și canalele biliare).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ocaliva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să întrerupă sau să înceteze tratamentul cu Ocaliva dacă funcționarea ficatului dumneavoastră se agravează. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă monitoriza starea ficatului când începeți tratamentul și apoi la intervale regulate.

Atunci când luați Ocaliva, poate apărea mâncărime și uneori aceasta poate deveni severă (mâncărime intensă sau mâncărime pe o suprafață mare a corpului). Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru tratamentul mâncărimei sau vă poate ajusta doza de Ocaliva. Dacă vă confrunțați cu mâncărime greu de suportat, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți.

Ocaliva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dacă luați așa-numitele rășini de legare a acizilor biliari (colestiramina, colestipolul sau colesvelumul) folosite pentru a scădea concentrațiile de colesterol în sânge, deoarece ele pot reduce efectul Ocaliva. Dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, luați Ocaliva cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte sau la 4 până la 6 ore după ce luați rășina de legare a acizilor biliari, la un interval cât mai mare posibil.

Concentrațiile unor medicamente ca teofilina (un medicament pentru îmbunătățirea respirației) sau tizanidina (un medicament pentru ameliorarea rigidității și a limitării mișcărilor mușchilor) pot fi crescute și necesită monitorizare de către medicul dumneavoastră în timp ce luați Ocaliva. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cât de bine vi se coagulează sângele când luați medicamente ca warfarina (un medicament care ajută la curgerea sângelui) cu Ocaliva.

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea Ocaliva în timpul sarcinii. Ca măsură de precauție, nu luați Ocaliva dacă sunteți gravidă.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele uman. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să vă abțineți de la tratamentul cu Ocaliva având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ocaliva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Ocaliva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ocaliva, trebuie să se cunoască starea ficatului dumneavoastră. Dacă aveți colangită biliară primară cu ciroză hepatică manifestată cu simptome cum sunt prezența de lichid în abdomen sau confuzie (ciroză hepatică decompensată) sau dacă aveți un blocaj complet al tractului biliar (ficat, vezică biliară și căi biliare), acest aspect trebuie stabilit (vezi pct. 2, Nu luați Ocaliva, Atenționări și precauții).

Doza inițială recomandată este de un comprimat filmat de 5 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza ținând cont de funcția dumneavoastră hepatică sau dacă

aveți mâncărimi care sunt dificil de tolerat.

În funcție de răspunsul organismului dumneavoastră după 6 luni, medicul dumneavoastră vă poate crește doza la 10 mg o dată pe zi. Medicul va discuta cu dumneavoastră orice modificare a dozei.

Puteți lua Ocaliva cu sau fără alimente. Dacă luați rășini care leagă acidul biliar, luați acest medicament cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acizii biliari (vezi punctul „Alte medicamente și Ocaliva”).

Dacă luați mai mult Ocaliva decât trebuie

Dacă luați accidental mai multe comprimate, puteți avea reacții adverse de mâncărime sau în legătură cu ficatul, de exemplu îngălbenirea pielii. Adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la spital pentru a primi recomandări.

Dacă uitați să luați Ocaliva

Săriți peste doza omisă și luați următoarea doză atunci când ar urma în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Ocaliva

Continuați să luați Ocaliva cât timp vă spune medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați medicamentul fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați mâncărime a pielii (prurit) sau dacă mâncărimea se agravează în timp ce luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. În general, mâncărimea pielii este o reacție adversă foarte frecventă (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), care începe în prima lună după începerea tratamentului cu Ocaliva și, de obicei, devine mai puțin severă în timp.

Alte reacții adverse posibile:

Reacții adverse foarte frecvente

- durere de stomac
- senzație de oboseală

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tulburări legate de hormonul tiroidian
- amețeală
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- durere la nivelul gurii și gâtului
- constipație
- piele cu mâncărimi, uscată și/sau înroșită (eczemă)
- urticarie
- dureri în articulații
- umflarea mâinilor și picioarelor
- febră

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Ocaliva, dar nu se cunoaște cât de des apar:

- insuficiență hepatică
- creșterea bilirubinei (test al funcției hepatice)
- îngălbenirea ochilor sau pielii (icter)
- cicatrizare a ficatului (ciroză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea mai multor informații privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ocaliva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ocaliva

- Substanța activă este acidul obeticolic.
 - Ocaliva 5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 5 mg.
 - Ocaliva 10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține acid obeticolic 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Interiorul comprimatului: Celuloză microcristalină (E 460), amidon glicolat de sodiu (tip A) (vezi pct. 2 „Ocaliva conține sodiu”), stearat de magneziu.
 - Îvelișul filmat: Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203), dioxid de titan (E 171), macrogol (3350) (E1521), talc (E553b), oxid de fer galben (E 172).

Cum arată Ocaliva și conținutul ambalajului

- Ocaliva 5 mg este un comprimat filmat galben, rotund, de 8 mm, cu „INT” pe o parte și „5” pe cealaltă parte a comprimatului filmat.
- Ocaliva 10 mg este un comprimat filmat galben, triunghiular, de 8 mm × 7 mm, cu „INT” pe o parte și „10” pe cealaltă parte a comprimatului filmat.

Mărimile ambalajului

1 flacon cu 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

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

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

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

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

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
Østerrike
Tlf: +46 70578 61 00

Latvija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

United Kingdom (Northern Ireland)
Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.