

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety

Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg kyseliny obeticholovej.

Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg kyseliny obeticholovej.

Pre úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tableta

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety

Žltá, 8 mm okrúhla tableta s označením „INT“ na jednej strane a „5“ na druhej strane.

Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety

Žltá, 8 mm × 7 mm trojuholníková tableta s označením „INT“ na jednej strane a „10“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ocaliva je indikovaná na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) v kombinácii s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo v monoterapii u pacientov neschopných tolerovať UDCA.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začatím liečby kyselinou obeticholovou musí byť známy stav pečene pacienta. To, či pacient mal dekompenzovanú cirhózu (vrátane Child-Pughovej triedy B alebo C) alebo mal predchádzajúcu dekompenzačnú príhodu, sa má stanoviť pred začiatkom liečby, pretože kyselina obeticholová je u týchto pacientov kontraindikovaná (pozri časti 4.3 a 4.4).

Počiatočná dávka kyseliny obeticholovej je 5 mg jedenkrát denne počas prvých 6 mesiacov.

Po prvých 6 mesiacoch u pacientov, ktorí nedosiahli adekvátne zníženie alkalického fosfatázy (ALP) a/alebo celkového bilirubínu a ktorí znášajú kyselinu obeticholovú, zvýšte dávku na maximálnu dávku 10 mg jedenkrát denne.

U pacientov, ktorí dostávajú kyselinu obeticholovú, sa nevyžaduje úprava dávky súbežnej UDCA.

Manažment a úprava dávky pre silné svrbenie

Stratégie manažmentu zahŕňajú prídanie živíc alebo antihistaminík, ktoré sa viažu na žlčové kyseliny.

U pacientov trpiacich ťažkou neznášanlivosťou kvôli svrbeniu je potrebné zvážiť jednu alebo viaceré z nasledujúcich možností:

- Dávku kyseliny obeticholovej možno znížiť na:
 - 5 mg každý druhý deň u pacientov netolerujúcich 5 mg raz denne,
 - 5 mg raz denne u pacientov netolerujúcich 10 mg raz denne.
- Dávku kyseliny obeticholovej možno dočasne vysadiť na maximálne 2 týždne s opakovaným nasadením v zníženej dávke.
- Dávku možno zvýšiť na 10 mg raz denne, podľa znášanlivosti, na dosiahnutie optimálnej odpovede.

Vysadenie liečby kyselinou obeticholovou možno zvážiť u pacientov, u ktorých sa naďalej vyskytuje trvalé neznesiteľné svrbenie.

Živice viažuce sa na žlčové kyseliny

Pacienti užívajúci živice viažuce sa na žlčové kyseliny by mali užiť kyselinu obeticholovú najmenej 4 až 6 hodín pred alebo 4 až 6 hodín po užití živice viažucej sa na žlčové kyseliny alebo v čo najväčšom možnom intervale (pozri časť 4.5).

Vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky, vynechanú dávku je potrebné preskočiť, a potom pri nasledujúcej dávke pokračovať v obvyklom režime. Dvojitá dávka na nahradenie vynechanej dávky sa nesmie užívať.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Kyselina obeticholová je kontraindikovaná u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (napr. Child-Pughova trieda B alebo C) alebo s predchádzajúcou dekompenzačnou príhodou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov existujú obmedzené údaje. U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie kyseliny obeticholovej sa netýka pediatrickej populácie pri liečbe PBC.

Spôsob podávania

Tableta sa musí užívať perorálne s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (napr. Child-Pughova trieda B alebo C) alebo s predchádzajúcou dekompenzačnou príhodou (pozri časť 4.4)
- Pacienti s úplnou biliárnou obštrukciou

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hepatálne nežiaduce udalosti

Pri liečbe kyselinou obeticholovou u pacientov s PBC s kompenzovanou alebo dekompenzovanou cirhózou bolo hlásené zlyhanie pečene, niekedy smrteľné alebo vedúce k transplantácii pečene.

Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, keď boli liečení vyššou ako odporúčanou dávkou pre túto populáciu pacientov. Prípady dekompenzácie a zlyhania pečene však naďalej boli hlásené u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, aj po podaní odporúčanej dávky.

U pacientov užívajúcich kyselinu obeticholovú boli pozorované zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Boli tiež pozorované klinické príznaky a prejavy dekompenzácie pečene. Tieto udalosti sa vyskytli už počas prvého mesiaca liečby. Hepatálne nežiaduce udalosti boli primárne pozorované pri vyšších dávkach, než je maximálna odporúčaná dávka 10 mg raz denne (pozri časť 4.9).

Po začatí liečby je potrebné u všetkých pacientov rutinne monitorovať možnú progresiu ochorenia PBC vrátane hepatálnych nežiaducich udalostí, prostredníctvom laboratórnych a klinických vyšetrení na účely stanovenia, či je potrebné ukončenie liečby kyselinou obeticholovou. Pacienti so zvýšeným rizikom hepatickej dekompenzácie vrátane tých so zvýšenými hladinami bilirubínu, prejavmi portálnej hypertenzie (napr. ascites, gastroezofageálne varixy, pretrvávajúca trombocytopenia), sprievodným ochorením pečene (napr. autoimunitná hepatitída, alkoholické ochorenie pečene) a/alebo závažným pridruženým ochorením musia byť dôkladne sledovaní, aby sa zistilo, či je potrebné ukončenie liečby kyselinou obeticholovou.

Liečba kyselinou obeticholovou u pacientov s laboratórnymi alebo klinickými dôkazmi hepatálnej dekompenzácie (napr. z Child-Pughová trieda A sa vyvinie do Child-Pughovej triedy B alebo C) sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.3).

Liečbu kyselinou obeticholovou je potrebné prerušiť počas závažného pridruženého ochorenia alebo u pacientov, u ktorých sa vyskytnú klinicky významné hepatálne nežiaduce reakcie a je potrebné sledovať funkciu pečene pacienta. Po vymiznutí a ak neexistujú žiadne laboratórne ani klinické dôkazy o dekompenzácii pečene, je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy opätovného začatia liečby kyselinou obeticholovou.

Silné svrbenie

Silné svrbenie bolo hlásené u 23 % pacientov liečených v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, u 19 % pacientov v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej, a u 7 % pacientov v skupine s placebom. Stredný čas nástupu silného svrbenia bol 11, 158 a 75 dní u pacientov v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, s titráciou kyseliny obeticholovej a s placebom, v uvedenom poradí. Stratégie liečby zahŕňajú pridanie živíc alebo antihistamínov, ktoré sa viažu na žľčové kyseliny, zníženie dávky, zníženie frekvencie dávkovania a/alebo dočasné vysadenie dávky (pozri časť 4.2 a 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na kyselinu obeticholovú

Živice viažuce sa na žlčové kyseliny

Živice viažuce sa na žlčové kyseliny ako cholestyramín, kolestipol alebo kolesevelam adsorbujú a znižujú absorpciu žlčových kyselín a môžu znížiť účinnosť kyseliny obeticholovej. Keď sa podávajú živice viažuce sa na žlčové kyseliny, kyselina obeticholová sa má užiť najmenej 4 až 6 hodín pred alebo 4 až 6 hodín po užití živice viažucej sa na žlčové kyseliny alebo v čo najväčšom možnom intervale.

Účinok kyseliny obeticholovej na iné lieky

Warfarín

Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) sa zníži po súčasnom podávaní warfarínu a kyseliny obeticholovej. Je potrebné monitorovať INR a podľa potreby upraviť dávku warfarínu, aby sa udržal cieľový rozsah INR pri súčasnom podávaní kyseliny obeticholovej a warfarínu.

Interakcie so substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom

Kyselina obeticholová môže zvýšiť expozíciu súběžným liekom, ktoré sú substrátmi CYP1A2. Odporúča sa terapeutické sledovanie substrátov CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom (ako napríklad teofylín a tizanidín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo

O použití kyseliny obeticholovej u tehotných žien neexistujú žiadne údaje. Štúdie na zvieratách neukazujú priame ani nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako bezpečnostné opatrenie je vhodnejšie vyhýbať sa použitiu Ocalivy počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina obeticholová vylučuje do ľudského mlieka. Na základe štúdií na zvieratách a určenej farmakológie sa neočakáva, že by kyselina obeticholová narušovala dojčenie alebo rast alebo vývoj dojčeného dieťaťa (pozri časť 5.3). Musí sa urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/neužívať terapiu s Ocalivou vzhľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie pre ženu.

Fertilita

Žiadne údaje o fertilitate u ľudí nie sú k dispozícii. Zvieracie štúdie neukazujú žiadne priame ani nepriame účinky na fertilitu alebo reprodukciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ocaliva nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli svrbenie (63 %) a únava (22 %). Najčastejšou nežiaducou udalosťou, ktorá viedla k vysadeniu, bolo svrbenie. Väčšina svrbien sa vyskytla v prvom mesiaci liečby a časom sa vyriešila pri pokračovaní dávkovania.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie spojené s kyselinou obeticholovou sú uvedené v tabuľke nižšie a sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť na základe dostupných údajov).

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov s PBC

Trieda systémových orgánov	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Poruchy endokrinného systému		abnormalita funkcie štítnej žľazy	
Poruchy nervového systému		závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		orofaryngeálna bolesť	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť a neprijemné pocity v bruchu	zápcha	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zlyhanie pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu, žltáčka, cirhóza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie	ekzém, vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	periférny edém, pyrexia	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenie liečby

Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby sa vyskytli u 1 % (pruritus) v skupine s titráciou dávky kyseliny obeticholovej a u 11 % (pruritus, únava) v skupine s dávkou 10 mg kyseliny obeticholovej.

Svrbenie

Približne 60 % pacientov malo anamnézu svrbien pri zaradení do štúdie fázy III. Akútne svrbenie obvykle začalo počas prvého mesiaca po začiatku liečby.

V porovnaní s pacientmi, ktorí začali s 10 mg raz denne v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, pacienti v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej mali nižší výskyt svrbien (70 % a 56 %, v uvedenom poradí) a nižšiu mieru vysadenia kvôli svrbeniu (10 % a 1 %, v uvedenom poradí).

Percento pacientov, ktorí si vyžadovali zásah (t. j. úpravu dávky, prerušenie liečby alebo nasadenie antihistaminík alebo živíc viažucich sa na žľčové kyseliny) bolo 41 % v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, 34 % v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej a 19 % v skupine s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Najvyššia jednorazová expozícia dávke kyseliny obeticholovej u zdravých dobrovoľníkov bola dávka 500 mg. Opakované dávky 250 mg boli podávané 12 dní po sebe a u niektorých účastníkov sa vyskytlo svrbenie a reverzibilné zvýšenie pečeňových transamináz. V klinických skúšaniach sa u pacientov s PBC, ktorí dostávali 25 mg kyseliny obeticholovej raz denne (2,5-násobok najvyššej odporúčanej dávky) alebo 50 mg raz denne (5-násobok najvyššej odporúčanej dávky), vyskytol zvýšený výskyt hepatálnych nežiaducich udalostí v závislosti na dávke (napr. ascites, vzplanutie primárnej biliárnej cholangitídy, nový nástup žltacky) a zvýšenie transamináz a bilirubínu (až viac než 3-násobok hornej hranice normálu [ULN]). V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať a podľa potreby poskytnúť podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľčové cesty a pečeň, lieky obsahujúce žľčové kyseliny a deriváty žľčových kyselín, kód ATC: A05AA04

Mechanizmus účinku

Kyselina obeticholová je selektívny a silný agonista farnesoidového X receptora (FXR), čo je jadrový receptor vysoko exprimovaný v pečeni a čreve. FXR je považovaný za kľúčového regulátora žľčových kyselín, zápalových, fibrotických a metabolických dráh. Aktivácia FXR znižuje vnútrobunkové koncentrácie žľčových kyselín v hepatocytoch potlačením syntézy z cholesterolu *de novo*, ako aj zvýšením prenosu žľčových kyselín z hepatocytov. Tieto mechanizmy limitujú celkový objem žľčových kyselín v obehu a zároveň podporujú cholerézu, čím znižujú expozíciu pečene žľčovým kyselinám.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná 12-mesačná štúdia fázy III s paralelnými skupinami (POISE) na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti kyseliny obeticholovej u 216 pacientov s PBC, ktorí užívali UDCA najmenej 12 mesiacov (stabilná dávka ≥ 3 mesiace), alebo ktorí boli neschopní tolerovať UDCA a nedostávali UDCA ≥ 3 mesiace. Pacienti boli zahrnutí do skúšania, ak bola alkalická fosfatáza (ALP) vyššia alebo rovná 1,67-násobku hornej hranice normálu (ULN) a/alebo ak bol celkový bilirubín vyšší než $1 \times$ ULN, no nižší než $2 \times$ ULN. Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) do skupín, ktorým bolo podávané raz denne placebo, 10 mg kyseliny obeticholovej alebo titrácia kyseliny obeticholovej (5 mg titrovaných na 10 mg po 6 mesiacoch v závislosti od terapeutickje odpovede/znášanlivosti). Väčšina (93 %) pacientov dostávala liečbu v kombinácii s UDCA a malý počet pacientov (7 %) neschopných tolerovať UDCA dostal placebo, kyselinu obeticholovú (10 mg) alebo titráciu kyseliny obeticholovej (5 mg na 10 mg) v monoterapii. ALP a celkový bilirubín boli hodnotené ako kategorické premenné v primárnom kompozitnom koncovom ukazovateli ako aj kontinuálne premenné v priebehu času.

Populáciu v štúdiu tvorili prevažne ženy (91 %) a belosi (94 %). Priemerný vek bol 56 rokov, pričom väčšina pacientov mala menej než 65 rokov. Priemerné základné hodnoty ALP sa pohybovali od 316 U/l do 327 U/l. Priemerné základné hodnoty celkového bilirubínu sa pohybovali od 10 µmol/l do 12 µmol/l vo všetkých liečebných skupinách, pričom 92 % pacientov bolo v normálnom rozsahu.

Liečba 10 mg kyseliny obeticholovej alebo titráciou kyseliny obeticholovej (5 mg na 10 mg) mala za následok klinicky a štatisticky významné zvýšenia ($p < 0,0001$) v porovnaní s placebom v počte pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný koncový ukazovateľ vo všetkých časových bodoch štúdie (pozri tabuľku 2). Odpovede sa vyskytli už po 2 týždňoch a boli závislé na dávke (5 mg kyseliny obeticholovej v porovnaní s 10 mg po 6 mesiacoch, $p = 0,0358$).

Tabuľka 2 Percento pacientov s PBC, ktorí dosiahli primárny kompozitný koncový ukazovateľ^a v 6. mesiaci a 12. mesiaci s alebo bez UDCA^b

	Kyselina obeticholová 10 mg^c (N=73)	Titrácia dávky kyseliny obeticholovej^c (N=70)	Placebo (N=73)
6. mesiac			
Respondenti, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Zodpovedajúci 95 % CI	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
p-hodnota ^d	< 0,0001	< 0,0001	neaplikovateľné
12. mesiac			
Respondenti, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Zodpovedajúci 95 % CI	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
p-hodnota ^d	< 0,0001	< 0,0001	neaplikovateľné
Komponenty primárneho koncového ukazovateľa^e			
ALP menej než 1,67-násobok ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Zníženie ALP najmenej o 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Celkový bilirubín nižší alebo rovný 1-násobku ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Percento účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď, definované ako ALP nižšia než 1,67-násobok ULN, celkový bilirubín v normálnom rozsahu, a zníženie ALP aspoň o 15 %. Chýbajúce hodnoty sa považovali za neprítomnosť odpovede. Na výpočet 95 % intervalov spoľahlivosti (CIs) sa použil Fisherov exaktný test.

^b V skúšaní bolo 16 pacientov (7 %), ktorí neznášali a nedostávali súbežnú liečbu UDCA: 6 pacientov (8 %) v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, 5 pacientov (7 %) v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej a 5 pacientov (7 %) v skupine s placebom.

^c Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) do skupín, ktorým bolo podávaných 10 mg kyseliny obeticholovej raz denne po celých 12 mesiacov skúšania, alebo titrácia kyseliny obeticholovej (5 mg raz denne úvodných 6 mesiacov s možnosťou zvýšenia na 10 mg raz denne posledných 6 mesiacov, ak pacient znášal kyselinu obeticholovú, no mal ALP 1,67-násobok ULN alebo vyššiu a/alebo celkový bilirubín vyšší než ULN, alebo menej než 15 % zníženie ALP) alebo placebo.

^d Skupina s titráciou kyseliny obeticholovej a s 10 mg kyseliny obeticholovej oproti placebu. P-hodnoty sa získali pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho všeobecného asociačného testu stratifikovaného podľa neznášanlivosti UDCA a ALP pred liečbou vyššou než 3-násobok ULN a/alebo AST vyššou než 2-násobok ULN a/alebo celkovým bilirubínom vyšším než ULN.

^e Miery odpovedí boli vypočítané na základe analýzy pozorovaných prípadov (t. j. [n =pozorované u respondentov]/[N =populácia s úmyslom liečiť (ITT)]); percento pacientov s hodnotami v 12. mesiaci 86 %, 91 % a 96 % pre skupiny s 10 mg kyseliny obeticholovej, titráciou kyseliny obeticholovej a placebom, v uvedenom poradí.

^f Priemerná základná hodnota celkového bilirubínu bola 0,65 mg/dl a bola v normálnom rozsahu (t. j. menej než alebo rovná ULN) u 92 % zaradených pacientov.

Priemerné zníženie ALP

Priemerné zníženie ALP sa pozorovalo už v 2. týždni a udržalo sa do 12 mesiacov u pacientov, ktorí boli udržiavaní na tej istej dávke celých 12 mesiacov. U pacientov v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej, ktorých dávka kyseliny obeticholovej bola zvýšená z 5 mg raz denne na 10 mg raz denne, sa pozorovalo ďalšie zníženie ALP v 12. mesiaci u väčšiny pacientov.

Priemerné zníženie gamaglutamyltransferázy (GGT)

Priemerné (95 % CI) zníženie GGT bolo 178 (137, 219) U/l v skupine s 10 mg kyseliny obeticholovej, 138 (102, 174) U/l v skupine s titráciou kyseliny obeticholovej, a 8 (-32, 48) U/l v skupine s placebom.

Monoterapia

51 pacientov s PBC so základnou hodnotou ALP 1,67-násobok ULN alebo vyššou a/alebo celkovým bilirubínom vyšším než ULN boli vyhodnotení z hľadiska biochemickej odpovede na kyselinu obeticholovú v monoterapii (24 pacientov dostávalo 10 mg kyseliny obeticholovej raz denne a 27 pacientov dostávalo placebo) v súhrnnej analýze údajov z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 12-mesačnej štúdie fázy III (POISE) a z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 3-mesačnej štúdie. V 3. mesiaci 9 (38 %) pacientov liečených kyselinou obeticholovou dosiahlo odpoveď na kompozitný koncový ukazovateľ v porovnaní s 1 (4 %) pacientom liečeným placebom. Priemerné (95 % CI) zníženie ALP u pacientov liečených kyselinou obeticholovou bolo 246 (165, 327) U/l v porovnaní so zvýšením 17 (-7, 42) U/l u pacientov liečených placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ocalivou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s PBC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kyselina obeticholová je absorbovaná s nástupom maximálnych plazmatických koncentrácií (C_{max}) ku ktorému dochádza v priemernom čase (t_{max}) približne 2 hodín. Spoločné podanie s jedlom nemení rozsah vstrebávania kyseliny obeticholovej.

Distribúcia

Väzba kyseliny obeticholovej a jej konjugátov na ľudské plazmatické proteíny je vyššia než 99 %. Distribučný objem kyseliny obeticholovej je 618 l. Distribučný objem kyseliny glyko- a tauro-obeticholovej neboli stanovené.

Biotransformácia

Kyselina obeticholová sa konjuguje s glycínom alebo taurínom v pečeni a vylučuje do žlče. Tieto glycinové a taurínové konjugáty kyseliny obeticholovej sa vstrebávajú do tenkého červa, čo vedie k enterohepatickej recirkulácii. Konjugáty môže v ileu a hrubom čreve dekonjugovať črevná mikroflóra,

čo vedie ku konverzii na kyselinu obeticholovú, ktorá môže byť reabsorbovaná alebo vylúčená v stolici, hlavnou cestou eliminácie.

Po dennom podávaní kyseliny obeticholovej došlo k akumulácii glycínových a taurínových konjugátov kyseliny obeticholovej, ktoré majú farmakologické aktivity *in vitro* podobné pôvodnému liečivu. Pomery metabolitu k pôvodnému liečivu po dennom podávaní boli 13,8 u glycínových a 12,3 u taurínových konjugátov kyseliny obeticholovej. Vytvára sa aj ďalší, tretí metabolit kyseliny obeticholovej 3-glukuronid, no jeho farmakologická aktivita sa považuje za minimálnu.

Eliminácia

Po podaní rádiologicky označenej kyseliny obeticholovej sa viac než 87 % vylučuje stolicou. Vylučovanie močom je menej než 3 %.

Úmernosť dávky/času

Po podávaní viacerých dávok 5, 10 a 25 mg jedenkrát denne po dobu 14 dní sa systémové expozície kyseline obeticholovej zvýšili proporcionálne dávke. Expozície kyseliny glyko- a tauro-obeticholovej a celkovej kyseliny obeticholovej sa zvyšujú viac než proporčne s dávkou.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) existujú obmedzené farmakokinetické údaje. Farmakokinetická analýza populácie, vypracovaná s použitím údajov od pacientov do veku 65 rokov indikuje, že sa neočakáva, že by vek významne ovplyvnil klírens kyseliny obeticholovej z obehu.

Pediatrická populácia

Žiadne farmakokinetické štúdie neboli vykonané s kyselinou obeticholovou u pacientov do 18 rokov.

Pohlavie

Farmakokinetická analýza populácie ukazuje, že pohlavie neovplyvňuje farmakokinetiku kyseliny obeticholovej.

Rasa

Farmakokinetická analýza populácie ukazuje, že rasa by nemala mať vplyv na farmakokinetiku kyseliny obeticholovej.

Porucha funkcie obličiek

Vo vyhradenej farmakokinetickej štúdií s jednorazovou dávkou s použitím 25 mg kyseliny obeticholovej sa plazmatické expozície kyseline obeticholovej a jej konjugátov zvýšili približne 1,4- až 1,6-násobne u osôb s miernou (úprava diéty pri ochorení obličiek [MDRD] $eGFR \geq 60$ a < 90 ml/min/1,73 m²), stredne závažnou (MDRD $eGFR \geq 30$ a < 60 ml/min/1,73 m²) a závažnou (MDRD $eGFR \geq 15$ a < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Tento mierny nárast sa nepovažuje za klinicky významný.

Porucha funkcie pečene

Kyselina obeticholová sa metabolizuje v pečeni a črevách. Systémová expozícia kyseline obeticholovej, jej aktívnym konjugátom a endogénnym žlčovým kyselinám sa zvyšuje u pacientov so strednou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda B a C) v porovnaní so zdravými kontrolnými účastníkmi (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Účinok miernej poruchy funkcie pečene (Child-Pughova trieda A) na farmakokinetiku kyseliny obeticholovej bol zanedbateľný, preto u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s miernou, strednou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A, B a C) sa priemerná AUC celkovej kyseliny obeticholovej, teda súčtu kyseliny obeticholovej a jej dvoch aktívnych konjugátov, zvýšila 1,13-, 4- a 17-násobne, v uvedenom poradí v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene po jednorazovom podaní dávky 10 mg kyseliny obeticholovej.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a toxicity pre fertilitu, reprodukciu a vývoj neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Perorálne podávanie kyseliny obeticholovej nad NOAEL myšiam, potkanom a psom v pivotných štúdiách toxicity s opakovanými dávkami malo za následok hlavne účinky na hepatobiliárny systém. Medzi ne patrilo zvýšenie hmotnosti pečene, zmeny v parametroch chémie séra (ALT, AST, LDH, ALP, GGT a/alebo bilirubín) a makroskopické/mikroskopické zmeny. Všetky zmeny boli reverzibilné po vysadení dávok, sú konzistentné a predpovedajú dávkami limitovanú toxicitu u ľudí (systémová expozícia pri NOAEL bola až 24-násobne vyššia, než bolo pozorované pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke). V prenatalnej a postnatalnej štúdii toxicity u potkanov sa zistil taurokonjugát kyseliny obeticholovej u mláďat potkanov dojčených samicami, ktorým bola podaná kyselina obeticholová.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)
karboxymetyľškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal tablety

poly(vinyl alkohol), čiastočne hydrolyzovaný (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (3350) (E 1521)
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý E 172

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom a indukčným tesnením z hliníkovej fólie.

Veľkosť balení: 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Veľká Británia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti lieku (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne popísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Intervenčná štúdia 747-302: Popis: Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti Ocalivy má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky štúdie 747-302, potvrdzujúcej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdie skúmajúcej klinický prínos spojený s liečbou Ocalivy u pacientov s PBC, ktorí nereagujú na liečbu UDCA alebo ju netolerujú na základe klinických konečných ukazovateľov. Odôvodnenie: na preskúmanie účinku kyseliny obeticholovej na klinické výsledky u pacientov s PBC</p>	Záverečná správa: 2023
<p>Intervenčná štúdia 747-401: Popis: Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti Ocalivy má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky štúdie 747-401, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie hodnotiacej účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetiku Ocalivy u pacientov s PBC a stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Odôvodnenie: na preskúmanie neistôt týkajúcich sa nedostatku údajov u populácie s pokročilejším ochorením pečene</p>	Záverečná správa: 2023

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety
kyselina obeticholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg kyseliny obeticholovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1139/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1139/003 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ocaliva 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety
kyselina obeticholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg kyseliny obeticholovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1139/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1139/003 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety
kyselina obeticholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg kyseliny obeticholovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1139/002 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1139/004 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ocaliva 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI 10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety
kyselina obeticholová

2. VYHLÁSENIE O AKTÍVNEJ LÁTKE (LÁTKACH)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg kyseliny obeticholovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1139/002 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1139/004 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety kyselina obeticholová

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ocaliva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ocalivu
3. Ako užívať Ocalivu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ocalivu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ocaliva a na čo sa používa

Ocaliva obsahuje účinnú látku kyselinu obeticholovú (agonistu farnesoidového X receptora), ktorá pomáha zlepšiť funkciu pečene znížením tvorby a hromadenia žlče v pečeni a tiež znížením zápalu.

Tento liek sa používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením pečene známym ako primárna biliárna cholangitída buď samostatne alebo spoločne s iným liekom, kyselinou ursodeoxycholovou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ocalivu

Neužívajte Ocalivu

- ak ste alergický na kyselinu obeticholovú alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte primárnu biliárnu cholangitídu s cirhózou pečene s príznakmi, ako je tekutina v bruchu alebo zmätenosť (dekompenzovaná cirhóza pečene).
- ak máte úplne zablokované žlčové cesty (pečeň, žlčník a žlčovody).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ocalivu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár môže prerušiť alebo ukončiť podávanie Ocalivy, ak u vás dôjde k zhoršeniu funkcie pečene. Lekár vám urobí krvný test na monitorovanie funkcie vašej pečene, keď začnete liečbu a potom v pravidelných intervaloch.

Počas užívania Ocalivy sa môže vyskytnúť svrbenie, ktoré môže byť v niektorých prípadoch závažné (intenzívne alebo svrbenie na veľkej časti tela). Lekár vám môže predpísať ďalšie lieky na liečbu

svrbenia alebo upraviť dávku Ocalivy. Ak sa u vás vyskytne svrbenie, ktoré sa ťažko znáša, obráťte sa na svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí alebo dospievajúcich.

Iné lieky a Ocaliva

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára najmä ak užívate takzvané živice viažuce sa na žlčové kyseliny (cholestyramín, kolestipol, kolesevelam), používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi, pretože môžu znižovať účinok Ocalivy. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, užite Ocalivu najmenej 4 až 6 hodín pred alebo 4 až 6 hodín po užití živice, ktorá sa viaže na žlčové kyseliny, v čo najväčšom možnom časovom odstupe.

Hladiny niektorých liekov, ako napríklad teofylínu (liek na dýchanie) alebo tizanidínu (liek na uvoľnenie stuhnutosti a restriktie svalov) sa môžu zvýšiť a váš lekár ich musí sledovať počas užívania Ocalivy. Môže byť potrebné, aby lekár monitoroval, ako dobre sa vám zráža krv počas užívania liekov ako napríklad warfarín (liek na prúdenie krvi) s Ocalivou.

Tehotenstvo

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Ocalivy počas tehotenstva. Ako preventívne opatrenie by ste nemali užívať Ocalivu, ak ste tehotná.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do ľudského mlieka. Lekár stanoví, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/neužívať terapiu Ocalivou vzhľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie pre vás.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ocaliva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako sa Ocaliva užíva

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povie váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred začatím liečby Ocalivou musí byť známy stav vašej pečene. Ak máte primárnu biliárnu cholangitídu s cirhózou pečene s príznakmi, ako je tekutina v bruchu alebo zmätenosť (dekompenzovaná cirhóza pečene) alebo ak máte úplnú blokádu žlčových ciest (pečeň, žlčník a žlčovody), je potrebné to vyšetriť (pozri časť 2, Neužívajte Ocalivu, Upozornenia a opatrenia).

Odporúčaná začiatková dávka je jedna 5 mg filmom obalená tableta raz denne.

Váš lekár môže upraviť vašu dávku podľa funkcie vašej pečene alebo ak pociťujete svrbenie, ktoré je ťažké tolerovať.

V závislosti od odpovede vášho tela po 6 mesiacoch, vám lekár môže zvýšiť dávku na 10 mg raz denne. Lekár sa s vami porozpráva o akejkoľvek zmene dávky.

Ocalivu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak užívate živice viažuce sa na žlčové kyseliny, užite tento liek najmenej 4 až 6 hodín pred alebo najmenej 4 až 6 hodín po užití živice viažucej sa na žlčové

kyseliny (pozri časť „Iné lieky a Ocaliva“).

Ak užijete viac Ocalivy, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť svrbenie alebo vedľajšie účinky súvisiace s pečeňou, ako napríklad zožltnutie kože. Ihneď kontaktujte lekára alebo choďte do nemocnice a požiadajte o radu.

Ak zabudnete užiť Ocalivu

Zabudnutú dávku vynechajte a najbližšiu dávku užite v normálnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili zabudnutú tabletu.

Ak prestanete užívať Ocaliva

Mali by ste pokračovať v užívaní Ocalivy tak dlho, ako vám povie váš lekár. Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás vyskytne svrbenie kože (pruritus) alebo ak sa svrbenie zhorší počas užívania tohto lieku. Svrbenie kože je obvykle veľmi častý vedľajší účinok (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb), ktorý začína počas prvého mesiaca po začatí liečby s Ocalivou a postupom času sa zmiernuje.

Ďalšie možné vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky

- bolesť žalúdka
- pocit únavy

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nerovnováha hormónu štítnej žľazy
- závrat
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca (palpitácie)
- bolesť v ústach a hrdle
- zápcha
- svrbiaca, suchá koža a/alebo sčervenenie kože (ekzém)
- vyrážka
- bolesť v kĺboch
- opuch rúk a nôh
- horúčka

Neznáme (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov)

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia Ocalivy na trh, ale nie je známe, ako často sa vyskytujú:

- zlyhanie pečene
- zvýšenie hladiny bilirubínu (pečeňový test z krvi)
- zožltnutie očí alebo kože (žltáčka)
- zjazvenie pečene (cirhóza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené**

v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ocalivu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ocaliva obsahuje

- Liečivo je kyselina obeticholová.
 - Ocaliva 5 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg kyseliny obeticholovej.
 - Ocaliva 10 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg kyseliny obeticholovej.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E 460), karboxymetylškrob A, sodná soľ (pozri časť 2 „Ocaliva obsahuje sodík“), stearát horečnatý.
 - Filmový obal: polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (3350) (E 1521), mastenec (E 553b), žltý oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Ocaliva a obsah balenia

- Ocaliva 5 mg je žltá, okrúhla, filmom obalená tableta, veľkosti 8 mm s označením „INT“ na jednej strane a „5“ na druhej strane filmom obalenej tablety.
- Ocaliva 10 mg je žltá, trojuholníková, filmom obalená tableta, s rozmermi 8 mm × 7 mm s označením „INT“ na jednej strane a „10“ na druhej strane filmom obalenej tablety.

Veľkosti balenia

1 fľaša s 30 alebo 100 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Írsko

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France

Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

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

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Advanz Pharma Österreich
GmbH
Tel: +43 800 298 022

España

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

Polska

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.