

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete

Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg obetiholne kisline.

Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg obetiholne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete

Rumena, okrogla tableta s premerom 8,0 mm, z vtisnjeno oznako »INT« na eni in »5« na drugi strani.

Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete

Rumena, trikotna tableta velikosti 8 mm × 7 mm, z vtisnjeno oznako »INT« na eni in »10« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ocaliva je indicirano za zdravljenje primarnega biliarnega holangitisa (PBC - primary biliary cholangitis) v kombinaciji z ursodeoksiholno kislino (UDCA - ursodeoxycholic acid) pri odraslih, pri katerih odziv na UDCA ni ustrezen, ali kot samostojno zdravljenje pri odraslih, ki ne prenašajo UDCA.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z obetiholno kislino je treba poznati bolnikovo stanje jeter.

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik dekompenzirano cirozo (vključno z razredom B ali C po Child-Pughovi lestvici) ali je predhodno imel dekompenzacijski dogodek, ker je obetiholna kislina pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Prvih 6 mesecev je začetni odmerek obetiholne kisline 5 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki niso dosegli ustreznega zmanjšanja alkalne fosfataze in/ali celotnega bilirubina in ki prenašajo obetiholno kislino, po prvih 6 mesecih povečajte odmerek na največji odmerek 10 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki prejemajo obetiholno kislino, ni treba prilagajati odmerka UDCA, ki se jemlje sočasno.

Obravnavanje in prilagajanje odmerka pri hudem pruritusu

Strategije obravnavanja vključujejo dodajanje smol, ki vežejo žolčne kisline, ali antihistaminikov.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda intoleranca zaradi pruritusa, je treba pretehtati naslednje možnosti:

- odmerek obetiholne kisline se lahko zmanjša na:
 - 5 mg vsak drug dan pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka 5 mg enkrat na dan;
 - 5 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka 10 mg enkrat na dan;
- odmerjanje obetiholne kisline se lahko začasno prekine za največ 2 tedna, čemur sledi vnovično zdravljenje z zmanjšanim odmerkom;
- odmerek se lahko zveča na 10 mg enkrat na dan, glede na to, kako bolnik prenaša zdravilo, da se doseže optimalni odziv;

Pri bolnikih, pri katerih pruritus, ki ga ne morejo prenašati, vztraja, velja razmisliti o opustitvi zdravljenja z obetiholno kislino.

Smole, ki vežejo žolčno kislino

Bolniki, ki jemljejo smole za vezavo žolčnih kislin, morajo obetiholno kislino vzeti najmanj od 4 do 6 ur pred jemanjem smole za vezavo žolčnih kislin ali od 4 do 6 ur po tem ali v čim daljšem mogočem časovnem intervalu (glejte poglavje 4.5).

Izpuščeni odmerek

Če bolnik odmerek izpusti, je treba izpuščeni odmerek izpustiti in pri naslednjem nadaljevati z običajnim režimom. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, zato da bi nadomestil izpuščenega.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Obetiholna kislina je kontraindicirana pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (npr. razred B ali C po Child-Pughovi lestvici) ali predhodnim dekompenzacijskim dogodkom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih so razpoložljivi podatki omejeni. Odmerka pri njih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Ustrezne uporabe obetiholne kisline za zdravljenje PBC pri pediatrični populaciji ni.

Način uporabe

Tableto je treba vzeti peroralno s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z dekompenzirano cirozo (npr. razred B ali C po Child-Pughovi lestvici) ali predhodnim dekompenzacijskim dogodkom (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki s popolno obstrukcijo žolčevoda.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki na jetra

Pri zdravljenju z obetiholno kislino pri bolnikih s PBC s kompenzirano ali dekompenzirano cirozo so poročali o odpovedi jeter, včasih s smrtnim izidom ali s presaditvijo jeter.

Do nekaj takšnih primerov je prišlo pri bolnikih z dekompenzirano cirozo, ki so bili zdravljeni z odmerkom, večjim od priporočenega za to populacijo. Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo so poročali o primerih jetrne dekompenzacije in odpovedi, tudi če so prejeli priporočeni odmerek.

Pri bolnikih, ki jemljejo obetiholno kislino, so opazili zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Opazili so tudi klinične znake in simptome jetrne dekompenzacije. Ti učinki so se pojavili že v prvem mesecu zdravljenja. Neželene učinke na jetra so opazili predvsem pri odmerkih, ki so presejali največji priporočeni odmerek 10 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.9).

Vse bolnike je treba rutinsko spremljati glede napredovanja PBC, vključno z neželenimi učinki na jetra, z laboratorijskimi in kliničnimi ocenami, da se ugotovi, ali je treba zdravljenje z obetiholno kislino prekiniti. Natančneje je treba spremljati bolnike s povečanim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, vključno s tistimi z zvečanimi ravnmi bilirubina, znaki portalne hipertenzije (npr. ascites, gastroezofagealne varice, trdovratna trombocitopenija), sočasno boleznijo jeter (npr. avtoimunski hepatitis, alkoholna bolezen jeter) in/ali hudo sočasno boleznijo, da bi ugotovili, ali je treba zdravljenje z obetiholno kislino prekiniti.

Zdravljenje z obetiholno kislino pri bolnikih z laboratorijskimi ali kliničnimi znaki jetrne dekompenzacije (npr. ascites, zlatenica, krvavitev iz varic, jetrna encefalopatija), vključno z napredovanjem v razred B ali C po Child-Pughovi lestvici, je treba trajno prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje z obetiholno kislino je treba prekiniti med hudo sočasno boleznijo ali pri bolnikih, ki imajo klinično pomembne neželene učinke na jetra, in spremljati delovanje jeter. Po razrešitvi in če ni laboratorijskih ali kliničnih dokazov o jetrni dekompenzaciji, je treba upoštevati potencialna tveganja in koristi ponovnega začetka zdravljenja z obetiholno kislino.

Hudi pruritus

O hudem pruritusu so poročali pri 23 % bolnikov, zdravljenih z 10 mg obetiholne kisline na dan, 19 % bolnikov v skupini, ki so ji odmerek obetiholne kisline titrirali, in pri 7 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli 10 mg obetiholne kisline, je bila mediana časa do nastopa hudega pruritusa 11 dni, pri bolnikih, ki so jim odmerek obetiholne kisline titrirali 158 dni, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 75 dni. Strategije obravnavanja bolnikov vključujejo dodajanje smol, ki vežejo žolčne kisline, ali antihistaminikov, zmanjšanje odmerka, zmanjševanje frekvence odmerjanja in/ali začasno prekinitvev odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na obetiholno kislino

Smole, ki vežejo žolčne kisline

Smole, ki vežejo žolčne kisline, kot so holestiramin, kolestipol ali kolesevelam, adsorbirajo žolčne kisline in zmanjšajo njihovo absorpcijo, lahko pa tudi zmanjšajo učinkovitost obetiholne kisline. Bolniki, ki sočasno uporabljajo smole za vezavo žolčnih kislin, morajo obetiholno kislino vzeti najmanj od 4 do 6 ur pred jemanjem smole za vezavo žolčnih kislin ali od 4 do 6 ur po tem ali v čim daljšem mogočem časovnem intervalu.

Učinek obetiholne kisline na druga zdravila

Varfarin

Po sočasni uporabi varfarina in obetiholne kisline se internacionalno normalizirano razmerje (INR) zmanjša. Pri sočasni uporabi obetiholne kisline in varfarina je treba spremljati vrednost INR in po potrebi prilagoditi odmere varfarina, da se ohrani ciljni razpon vrednosti INR.

Interakcije s substrati CYP1A2 z ozkim terapevtskim indeksom

Obetiholna kislina lahko zveča izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom, ki so substrati encima CYP1A2. Priporočljivo je terapevtsko spremljanje substratov encima CYP1A2 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. teofilina in tizanidina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi obetiholne kisline pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je uporabi zdravila Ocaliva med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se obetiholna kislina izloča v materino mleko. Na podlagi študij na živalih in predvidene farmakologije ni pričakovati, da bi obetiholna kislina vplivala na dojenje oziroma rast ali razvoj dojenega otroka (glejte poglavje 5.3). Ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater se je treba odločiti, ali se prekine dojenje ali opusti/prekine zdravljenje z zdravilom Ocaliva.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ocaliva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila pruritus (63 %) in utrujenost (22 %). Neželene učinke, zaradi katerega so najpogosteje prekinili zdravljenje, je bil pruritus. Večina primerov pruritusa se je pojavila v prvem mesecu zdravljenja, sčasoma pa so med nadaljevanjem odmerjanja večinoma izginili.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi obetiholne kisline, so v spodnji preglednici razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s PBC

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana
Bolezni endokrinega sistema		nenormalno delovanje ščitnice	
Bolezni živčevja		omotica	
Srčne bolezni		palpitacije	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		orofaringealne bolečine	
Bolezni prebavil	bolečine in neprijeten občutek v trebuhu	obstipacija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved jeter, zvečanje vrednosti bilirubina v krvi, zlatenica, jetna ciroza
Bolezni kože in podkožja	pruritus	ekcem, izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	periferni edem, pireksija	

Opis izbranih neželenih učinkov

Ukinitev zdravljenja

Pogostnost neželenih učinkov, zaradi katerih so zdravljenje ukinili, je bila pri bolnikih v skupini, ki so ji odmerek obetiholne kisline titrirali, 1 % (pruritus), pri bolnikih v skupini, ki je prejela 10 mg obetiholne kisline na dan, pa 11 % (pruritus in utrujenost).

Pruritus

Ob vstopu v študijo faze III je približno 60 % bolnikov imelo pruritus v anamnezi. Pruritus, ki se je pojavil zaradi zdravljenja se je na splošno začel v prvem mesecu po začetku zdravljenja.

V primerjavi z bolniki, ki so zdravljenje začeli z odmerkom 10 mg enkrat na dan v skupini, ki je prejela 10 mg obetiholne kisline, je bila pri bolnikih v skupini, kjer so odmerek obetiholne kisline titrirali, pogostnost pruritusa manjša (70 % v primerjavi s 56 %), stopnja prekinitve zdravljenja pa je bila manjša (10 % v primerjavi z 1 %).

Odstotek bolnikov, pri katerih je bilo treba ukrepati (tj. prilagoditi odmerek, prekiniti zdravljenje ali začeti z uporabo antihistaminikov ali smol, ki vežejo žolčne kisline) je bil v skupini, ki je prejela 10 mg obetiholne kisline, 41 %, v skupini, kjer so bolnikom odmerek obetiholne kisline titrirali, 34 %, v skupini, v kateri so bolniki prejeli placebo, pa 19 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največja izpostavitve pri enkratnem odmerku obetiholne kisline pri zdravih prostovoljcih je bila 500 mg. 12 dni zapored so dajali ponavljajoče odmerke po 250 mg. Pri tem sta se pri nekaterih preiskovancih pojavila pruritus in reverzibilno zvečanje jetrnih transaminaz. V kliničnih preskušanjih se je pri bolnikih s PBC, ki so prejeli 25 mg obetiholne kisline enkrat na dan (2,5-kratni največji priporočeni odmerek) ali 50 mg enkrat na dan (5-kratni največji priporočeni odmerek), pojavila od odmerka odvisno, zvečanje incidence neželenih učinkov na jetra (npr. ascites, izbruh primarnega biliarnega holangitisa, nov pojav zlatenice), ter zvečanje ravni transaminaz in bilirubina (do več kot 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti [ULN]). V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike pozorno opazovati in jim po potrebi nuditi podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezen žolča in jeter, žolčne kisline in derivati, oznaka ATC: A05AA04

Mehanizem delovanja

Obetiholna kislina je selektiven in močan agonist farnezoidnega X-receptorja (FXR), jedrnega receptorja, ki se v velikih količinah izraža v jetrih in črevesju. Menijo, da je FXR ključni regulator žolčnih kislin ter vnetnih, fibrotičnih in presnovnih poti. Aktivacija FXR zmanjša znotrajcelično koncentracijo žolčnih kislin v hepatocitih, tako da zavre sintezo *de novo* iz holesterola in zveča transport žolčnih kislin iz hepatocitov. Ta mehanizma omejita skupno količino žolčnih kislin v obtoku in obenem spodbujata holerezo ter tako zmanjšata izpostavitve jeter žolčnim kislinam.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, vzporedni 12-mesečni študiji faze III (POISE) so ocenili varnost in učinkovitost obetiholne kisline pri 216 bolnikih s PBC, ki so vsaj 12 mesecev jemali UDCA (stabilni odmerek ≥ 3 mesece) ali ki niso mogli prenašati UDCA in niso prejeli UDCA ≥ 3 mesece. Bolnike so vključili v preskušanje, če je bila raven alkalne fosfataze (ALP - alkaline phosphatase) večja ali enaka 1,67-kratni zgornji meji normalne vrednosti (ULN-upper limit of normal) in/ali je bila raven skupnega bilirubina večja od $1 \times$ ULN, vendar manjša od $2 \times$ ULN. Bolnike so randomizirali (1:1:1), tako da so enkrat na dan prejeli placebo, 10 mg obetiholne kisline ali pa so jim odmerek obetiholne kisline titrirali (po 6 mesecih so odmerek 5 mg pri titraciji zvečali na 10 mg glede na terapevtski odziv/prenašanje). Večina (93 %) bolnikov je prejela zdravljenje v kombinaciji z UDCA, majhen delež bolnikov (7 %), ki niso prenašali UDCA, pa je prejel placebo, obetiholno kislino (10 mg) ali pa so jim odmerek obetiholne kisline titrirali (s 5 mg na 10 mg) kot monoterapijo. ALP in skupni bilirubin so ocenjevali kot kategorični spremenljivki pri primarnem sestavljenem opazovanem dogodku in tudi kot zvezni spremenljivki v času.

Populacija v študiji je bila večinoma ženska (91 %) in bele rase (94 %). Povprečna starost je bila 56 let. Večina bolnikov je bila mlajših od 65 let. Povprečne izhodiščne vrednosti ALP so bile v razponu od 316 e./l do 327 e./l. Povprečne izhodiščne vrednosti skupnega bilirubina v vseh skupinah so bile v razponu od 10 μ mol/l do 12 μ mol/l. Pri 92 % bolnikov so bile znotraj razpona normalnih vrednosti.

Pri zdravljenju z 10 mg obetiholne kisline in pri titriranju odmerka obetiholne kisline (s 5 mg na 10 mg) se je število bolnikov, ki so pri vseh časovnih točkah v študiji dosegli primarni sestavljeni opazovani dogodek, klinično in statistično pomembno zvečal ($p < 0,0001$) glede na placebo (glejte

preglednico 2). Odzivi so se pojavili tudi že po 2 tednih in so bili odvisni od odmerka (5 mg obetiholne kisline v primerjavi z 10 mg po 6 mesecih, $p = 0,0358$).

Preglednica 2. Odstotek bolnikov s PBC, ki so dosegli primarni sestavljeni opazovani dogodek^a po 6 in 12 mesecih z UDCA ali brez njega^b

	Obetiholne kisline 10 mg^c (N = 73)	Obetiholne kisline Titracija^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
6. mesec			
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%) Ustrezen 95-odstotni IZ	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
vrednost p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ni na voljo
12. mesec			
Preiskovanci, ki se odzivajo, n (%) Ustrezen 95-odstotni IZ	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
vrednost p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ni na voljo
komponente primarnega opazovanega dogodka^c			
ALP manj kot 1,67-kratna vrednost ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Zmanjšanje ALP za vsaj 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Skupni bilirubin manjši ali enak 1-kratni vrednosti ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a odstotek preiskovancev, ki so dosegli odziv, opredeljen kot vrednost ALP, manjša od 1,67-kratne vrednosti ULN, skupni bilirubin znotraj normalnega razpona in zmanjšanje vrednosti ALP za vsaj 15 %. Manjkajoče vrednosti so upoštevane kot odsotnost odziva. Za izračun 95-odstotnih intervalov zaupanja (IZ) so uporabili Fisherjev eksaktni test.

^b V preskušanju, v katerem je imelo 16 bolnikov (7 %) intoleranco in niso prejeli sočasnega UDCA: 6 bolnikov (8 %) v skupini z 10 mg obetiholne kisline, 5 bolnikov (7 %) v skupini s titracijo obetiholne kisline in 5 bolnikov (7 %) v skupini s placebom.

^c Bolnike so randomizirali (1:1:1), tako da so v eni skupini prejeli 10 mg obetiholne kisline enkrat na dan vseh 12 mesecev preskušanja, v drugi so odmerek obetiholne kisline titrirali (5 mg enkrat na dan prvih 6 mesecev, z možnostjo zvečanja na 10 mg enkrat na dan zadnjih 6 mesecev, če je bolnik obetiholno kislino prenašal, a je bila vrednost ALP 1,67-kratna vrednost ULN ali večja in/ali skupni bilirubin nad vrednostjo ULN ali se je vrednost ALP zmanjšala za manj kot 15 %), v tretji pa placebo.

^d Primerjava titracije obetiholne kisline in 10 mg obetiholne kisline s placebom. Vrednosti p so dobili s Cochran–Mantel–Haenszelovim testom splošne asociacije, razvrščenem po intoleranci za UDCA in predhodnem zdravljenju ALP, večjem od 3-kratne ULN, in/ali AST, večjem od 2-kratne ULN, in/ali celokupnem bilirubinu, večjem od ULN.

^e Stopnje odziva so izračunali na podlagi analize opaženih primerov (tj. $[n = \text{opaženi preiskovanec, ki se odziva}]/[N = \text{populacija, ki so j nameravali zdraviti (ITT)}]$); odstotek bolnikov z vrednostmi po 12 mesecih v skupini, ki je prejela 10 mg obetiholne kisline, je bil 86 %, v skupini, kjer so odmerek obetiholne kisline titrirali, 91 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 96 %.

^f Pri 92 % sodelujočih bolnikov je bila povprečna izhodiščna vrednost skupnega bilirubina 0,65 mg/dl in je bila znotraj normalnega razpona (tj. manjša ali enaka vrednosti ULN).

Povprečno zmanjšanje vrednosti ALP

Povprečno zmanjšanje vrednosti ALP so opazili tudi že po 2 tednih. Pri bolnikih, ki so vseh 12 mesecev prejeli isti odmerek, so se tudi ohranila vseh 12 mesecev. Pri bolnikih v skupini, kjer so odmerek obetiholne kisline titrirali, pri katerih so odmerek obetiholne kisline zvečali s 5 mg enkrat na dan na 10 mg enkrat na dan, so po 12 mesecih pri večini opazili dodatno zmanjšanje vrednosti ALP.

Povprečno zmanjšanje gamaglutamil-transferaze (GGT)

V skupini, kjer so bolniki prejeli 10 mg obetiholne kisline na dan je bilo povprečno zmanjšanje (IZ 95 %) GGT 178 (137, 219) e./l, v skupini, kjer so bolnikom odmerek obetiholne kisline titrirali, 138 (102, 174) e./l, v skupini, kjer so prejeli placebo, pa 8 (-32, 48) e./l.

Monoterapija

Biokemijski odziv na samostojno zdravljenje z obetiholno kislino so ocenili pri 51 bolnikih s PBC, pri katerih je bila vrednost ALP 1,67-kratna vrednost ULN ali večja in/ali skupni bilirubin večji od vrednosti ULN (24 bolnikov je prejelo 10 mg obetiholne kisline enkrat na dan, 27 bolnikov pa placebo) z zbirno analizo podatkov iz randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane 12-mesečne študije 3. faze (POISE) in randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane 3-mesečne študije. Po 3 mesecih je 9 (38 %) bolnikov, ki so prejeli obetiholno kislino, doseglo skupni opazovani dogodek, v primerjavi z 1 bolnikom, ki je prejel placebo (4 %). Pri bolnikih, ki so prejeli obetiholno kislino, je bilo povprečno zmanjšanje vrednosti ALP (IZ 95 %) 246 (165, 327) e./l v primerjavi s zvečanjem za 17 (-7, 42) e./l pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ocaliva za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju PBC (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri absorpciji obetiholne kisline je mediana časa (t_{max}), v katerem se doseže se največja koncentracija v plazmi (C_{max}) približno 2 uri. Sočasna uporaba s hrano ne spremeni obsega absorpcije obetiholne kisline.

Porazdelitev

Stopnja vezave obetiholne kisline in njenih konjugatov v humani plazmi je večja kot 99 %. Volumen porazdelitve obetiholne kisline je 618 l. Volumnov porazdelitve gliko- in tavr-obetiholne kisline niso določili.

Biotransformacija

Obetiholna kislina se konjugira z glicinom ali tavrinom v jetrih in se izloča v žolč. Ti glicinski in tavrinski konjugati obetiholne kisline se absorbirajo v tankem črevesu in vstopajo v enterohepatični obtok. Konjugate lahko v ileumu in kolonu dekonjugirajo črevesni mikrobioti, kar povzroči konverzijo v obetiholno kislino, ki se lahko znova absorbira ali pa se izloči z blatom, kar je glavna pot izločanja.

Po dnevni uporabi obetiholne kisline se akumulirajo njeni glicinski in tavrinski konjugati, pri katerih so farmakološki učinki *in vitro* podobni učinkom prvotne učinkovine. Po dnevni uporabi je razmerje presnovka in osnovne učinkovine pri glicinskih konjugatih obetiholne kisline 13,8, pri tavrinskih pa 12,3. Tvorijo se tudi tretji presnovek obetiholne kisline, 3-glukuronid, vendar domnevajo, da ima majhen farmakološki učinek.

Izločanje

Po uporabi radioaktivno označene obetiholne kisline se več kot 87 % izloči z blatom. Z urinom se izloči manj kot 3 %.

Razmerje odmerka in časa

Po 14-dnevni uporabi večkratnih odmerkov po 5, 10 in 25 mg enkrat na dan se je sistemska izpostavljenost obetiholni kislini povečala sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost gliko- in tavrrobetiholni kislini ter skupni obetiholni kislini se povečuje več kot sorazmerno z odmerkom.

Posebne populacije

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših bolnikih (≥ 65 let) so omejeni. Populacijska farmakokinetična analiza na podlagi podatkov bolnikov, starih do 65 let, je pokazala, da starost ne bi smela pomembno vplivati na očistek obetiholne kisline iz obtoka.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso opravili nobenih farmakokinetičnih študij z obetiholno kislino.

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol ne vpliva na farmakokinetiko obetiholne kisline.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da ni pričakovati, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko obetiholne kisline.

Ledvična okvara

V namenski farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom 25 mg obetiholne kisline se je plazemska izpostavljenost obetiholni kislini in njenim konjugatom povečala za približno 1,4- do 1,6-krat pri preiskovancih z blago (sprememba prehrane pri ledvični bolezni [MDRD] $eGFR \geq 60$ in < 90 ml/min/1,73 m²), zmerno (MDRD $eGFR \geq 30$ in < 60 ml/min/1,73 m²) in hudo (MDRD $eGFR \geq 15$ in < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalno ledvično funkcijo. To blago povečanje ne velja za klinično pomembno.

Jetrna okvara

Obetiholna kislina se presnavlja v jetrih in črevesu. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (razred B oziroma C po Child-Pughovi lestvici) je sistemska izpostavitve obetiholni kislini, njenim aktivnim konjugatom in endogenim žolčnim kislinam večja kot pri zdravih kontrolnih preskušancih (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Vpliv blage jetrne okvare (razred A po Child-Pughovi lestvici) na farmakokinetiko obetiholne kisline je bil zanemarljiv, zato pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Po enkratnem odmerku 10 mg obetiholne kisline se je pri preskušancih z blago, zmerno in hudo jetrno okvaro (razred A, B in C po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC skupne obetiholne kisline in njenih dveh aktivnih konjugatov povečala za faktor 1,13 (razred A), 4 (razred B) in 17 (razred C) glede na preskušance z normalnim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na plodnost ter sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V ključnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri miših, podganah in psih je peroralna uporaba obetiholne kisline pri odmerkih, ki so presegali vrednost NOAEL, vplivala predvsem na hepatobiliarni sistem. Ti učinki so vključevali povečano maso jeter, spremembe parametrov biokemičnih preiskav seruma (ALT, AST, LDH, ALP, GGT, in/ali bilirubin) in makroskopske/mikroskopske spremembe. Vse spremembe so bile reverzibilne ob prekinitvi odmerjanja in skladne s toksičnostjo, ki omejuje odmerke pri človeku, ter jo tudi napovedujejo (sistemska izpostavitve pri vrednosti NOAEL je bila do 24-krat večja od izpostavitve pri največjem priporočenem odmerku pri človeku). V študiji toksičnosti pred skotitvijo in po njej na podganah so tavrokonjugat obetiholne kisline ugotovili pri mladičih, ki so se dočili pri samicah, ki so prejamle obetiholno kislino.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilnialkohol, delno hidroliziran (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol (3350) (E 1521)
smukec (E 553b)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena in aluminijastim indukcijskim tesnilom.

Velikosti pakiranja: 30 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. december 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 9. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Intervencijska študija 747-302: Opis: za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Ocaliva bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel in predložil rezultate študije 747-302, potrditvene, dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane, multicentrine študije, ki bo preučevala klinično korist, povezano z zdravljenjem z zdravilom Ocaliva pri bolnikih s PBC, ki se ne odzivajo na zdravljenje z UDCA ali ga ne prenašajo, kar bo temeljilo na kliničnih opazovanih dogodkih.</p> <p>Utemeljitev: preučiti učinek obetiholne kisline na klinične izide pri preiskovancih s PBC.</p>	Končno poročilo: 2023
<p>Intervencijska študija 747-401: Opis: za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Ocaliva bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel in predložil rezultate študije 747-401, dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane študije, ki bo ocenila učinkovitost, varnost in farmakokinetiko zdravila Ocaliva pri bolnikih s PBC in zmerno do hudo jetrno okvaro.</p> <p>Utemeljitev: preučiti negotovosti, povezanih s pomanjkanjem podatkov pri populaciji z bolj napredovalo jetrno boleznijo.</p>	Končno poročilo: 2023

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete
obetiholna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg obetiholne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1139/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1139/003 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ocaliva 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete
obetiholna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg obetiholne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1139/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1139/003 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete
obetiholna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg obetiholne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1139/002 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1139/004 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ocaliva 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI 10 mg

1. IME ZDRAVILA

Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete
obetiholna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg obetiholne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1139/002 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1139/004 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete obetiholna kislina

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ocaliva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ocaliva
3. Kako jemati zdravilo Ocaliva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ocaliva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ocaliva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ocaliva vsebuje učinkovino obetiholno kislino (agonist farnezoidnega receptorja X), ki pomaga izboljšati delovanje jeter, tako da zmanjša tvorbo in kopičenje žolča v jetrih ter zmanjša vnetje.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto bolezni jeter, znano kot primarni biliarni holangitis, bodisi samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, ursodeoksiholno kislino.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ocaliva

Ne jemljite zdravila Ocaliva

- če ste alergični na obetiholno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate primarni žolčni holangitis s cirozo jeter s simptomi, kot so tekočina v trebuhu ali zmedenost (dekompensirana jetrna ciroza);
- če imate popolno blokado žolčnega sistema (jeter, žolčnika in žolčevodov).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ocaliva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če se delovanje vaših jeter poslabša, vam bo zdravnik morda moral prekiniti ali ustaviti zdravljenje z zdravilom Ocaliva. Zdravnik bo ob začetku zdravljenja in nato redno opravljaj krvne preiskave za spremljanje zdravja vaših jeter.

Pri jemanju zdravila Ocaliva se bo morda pojavilo srbenje, ki lahko včasih postane hudo (močno srbenje ali srbenje po večji površini telesa). Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila za zdravljenje srbenja ali prilagodil odmerek zdravila Ocaliva. Če se pojavi srbenje, ki ga težko prenašate, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Ocaliva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti povejte zdravniku, če jemljete t.i. smole za vezavo žolčnih kislin (holestiramin, kolestipol, kolesevelam), ki se uporabljajo za zniževanje ravni holesterola v krvi, saj lahko zmanjšajo učinek zdravila Ocaliva. Če jemljete katero koli izmed teh zdravil, vzemite zdravilo Ocaliva najmanj od 4 do 6 ur pred jemanjem smole za vezavo žolčnih kislin ali od 4 do 6 ur po tem, tako da bo čas med jemanjem obeh zdravil čim daljši.

Med jemanjem zdravila Ocaliva se lahko ravni nekaterih zdravil, kot je npr. teofilin (zdravilo, ki pomaga pri dihanju) ali tizanidin (zdravilo za lajšanje togosti in oviranega delovanja mišic), zvečajo in jih bo zdravnik moral spremljati. Pri jemanju zdravil, kot je varfarin (zdravilo, ki pomaga pri pretoku krvi), skupaj z zdravilom Ocaliva bo zdravnik morda moral spremljati, kako se strjuje vaša kri.

Nosečnost

Izkušenj z uporabo zdravila Ocaliva med nosečnostjo ni. Kot previdnostni ukrep ne smete jemati zdravila Ocaliva, če ste noseči.

Dojenje

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v mleko pri človeku. Z zdravnikom se bosta skupaj odločila, ali boste prekinili dojenje ali prenehali/začasno prenehali jemati zdravilo Ocaliva, pri čemer je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ocaliva vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Ocaliva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ocaliva mora biti znano stanje vaših jeter. Ugotoviti je treba, ali imate primarni žolčni holangitis s cirozo jeter s simptomi, kot so tekočina v trebuhu ali zmedenost (dekompensirana ciroza jeter) ali če imate popolno zamašitev žolčevodov (jetra, žolčnik in žolčevodi) (glejte poglavje 2, Ne jemljite zdravila Ocaliva, Opozorila in previdnostni ukrepi).

Priporočeni začetni odmerek je ena 5-miligramska filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek glede na vašo jetrno funkcijo ali če se je pri vas pojavilo srbenje, ki ga težko prenašate.

Glede na to, kako se bo vaše telo odzvalo po 6 mesecih, bo zdravnik odmerek morda povečal na 10 mg enkrat na dan. Zdravnik se bo z vami pogovoril o kakršni koli spremembi odmerka.

Zdravilo Ocaliva lahko jemljete s hrano ali brez nje. Če jemljete smole za vezavo žolčnih kislin, vzemite to zdravilo najmanj od 4 do 6 ur pred jemanjem smole za vezavo žolčnih kislin ali najmanj od 4 do 6 ur po tem (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ocaliva«).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ocaliva, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, se lahko pojavijo srbenje ali neželeni učinki, povezani z jetri, kot je porumenela koža. Takoj se obrnite na zdravnika ali bolnišnico za nasvet.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ocaliva

Preskočite izpuščeni odmerek in vzemite naslednjega ob času, ko bi ga običajno vzeli. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ocaliva

Zdravilo Ocaliva morate jemati tako dolgo, kot vam predpiše zdravnik. Ne prenehajte uporabe tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če se med jemanjem tega zdravila pojavi srbenje kože (pruritus) ali če srbenje postane hujše. Srbenje je na splošno zelo pogost neželeni učinek (lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki se začne v prvem mesecu po začetku zdravljenja z zdravilom Ocaliva in običajno sčasoma postane manj hudo.

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

- bolečine v trebuhu
- občutek utrujenosti

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nepravilnosti hormonov ščitnice
- omotica
- hitro ali neredno bitje srca (palpitacije)
- bolečine v ustih in žrelu
- zaprtje
- srbeča, suha in/ali pordela koža (ekcem)
- izpuščaj
- bolečine v sklepih
- otekanje dlani in stopal
- zvišana telesna temperatura

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Od začetka trženja zdravila Ocaliva so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar ni znano, kako pogosto se pojavijo:

- odpoved jeter
- zvečana vrednost bilirubina (jetrni krvni test)
- porumenelost oči ali kože (zlatenica)
- brazgotinjenje jeter (ciroza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ocaliva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ocaliva

- Učinkovina je obetiholna kislina.
 - Ocaliva 5 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg obetiholne kisline.
 - Ocaliva 10 mg filmsko obložene tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg obetiholne kisline.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karboksimetilškrob (tip A, glejte poglavje 2 »Zdravilo Ocaliva vsebuje natrij«), magnezijev stearat.
 - Filmska obloga: polivinilalkohol, delno hidroliziran (E 1203), titanov dioksid (E 171), makrogol (3350) (E 1521), smukec (E 553b), rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Ocaliva in vsebina pakiranja

- Zdravilo Ocaliva 5 mg je rumena, okrogla filmsko obložena tableta premera 8 mm z vtisnjeno oznako »INT« na eni in »5« na drugi strani filmsko obložene tablete.
- Zdravilo Ocaliva 10 mg je rumena, trikotna filmsko obložena tableta velikosti 8 mm × 7 mm z vtisnjeno oznako »INT« na eni in »10« na drugi strani filmsko obložene tablete.

Velikosti pakiranja

1 plastenka s 30 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

A91 P9KD
Irska

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

Polska

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

Portugal

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Avstrija
Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.