

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки

Ocaliva 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg обетихолева киселина (obeticholic acid).

Ocaliva 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg обетихолева киселина (obeticholic acid).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки

Кръгла жълта таблетка с диаметър 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „INT“ от едната страна и „5“ от другата.

Ocaliva 10 mg филмирани таблетки

Триъгълна жълта таблетка с размери 8 mm × 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „INT“ от едната страна и „10“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ocaliva е показан за лечение на първичен билиарен холангит (ПБХ) в комбинация с урсодеохисолева киселина (УДХК) при възрастни, при които с УДХК не се постига необходимият ефект, или като монотерапия при възрастни, които имат непоносимост към УДХК.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди започване на лечение с обетихолева киселина трябва да се знае чернодробният статус на пациента. Преди започване на лечението трябва да се определи дали пациентът е с декомпенсирана цироза (включително клас В или С по Child-Pugh), или е имал декомпенсация

в миналото, тъй като обетихолевата киселина е противопоказана при такива пациенти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Началната доза обетихолева киселина е 5 mg веднъж дневно през първите 6 месеца. След първите 6 месеца при пациенти, които понесат обетихолевата киселина, но при които не е постигнато достатъчно понижение на алкалната фосфатаза (АФ) и/или общия билирубин, дозата се увеличава до максимална доза 10 mg веднъж дневно.

Не е необходима корекция на дозата на съпътстващата УДХК при пациенти, приемащи обетихолева киселина.

Овластяване на сърбежа и корекция на дозата при тежък сърбеж

Стратегиите за овластяване на сърбежа включват добавянето на секвестранти на жлъчните киселини или антихистамини.

При пациенти, които имат тежка непоносимост в резултат от сърбеж, трябва да се обмисли един или повече от следните подходи:

- Дозата на обетихолевата киселина може да се намали до:
 - 5 mg през ден при пациенти, които проявяват непоносимост към 5 mg веднъж на ден
 - 5 mg веднъж на ден при пациенти, които проявяват непоносимост към 10 mg веднъж на ден
- Приемът на дозата обетихолева киселина може временно да се спре за период до две седмици, последвано от повторно започване с по-ниска доза.
- Дозата може да се увеличи до 10 mg веднъж на ден според поносимостта, за да се постигне оптимален отговор.

Може да се обмисли прекратяване на лечението с обетихолева киселина при пациенти, които продължават да страдат от упорит непоносим сърбеж.

Секвестранти на жлъчните киселини

При пациенти, които приемат секвестранти на жлъчните киселини, обетихолевата киселина трябва да се приема най-малко 4 до 6 часа преди или 4 до 6 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини, или с най-големия възможен интервал помежду им (вж. точка 4.5).

Пропуснатата доза

Ако е пропусната доза, тя не трябва да се приема, а следващата доза трябва да се вземе навреме по нормалния график. Не трябва да се приема двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Обетихолева киселина е противопоказана при пациенти с декомпенсирана цироза (напр. клас В или С по Child-Pugh) или с декомпенсация в миналото (вж. точки 4.3 и 4.4).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Съществуват ограничени данни при пациенти в старческа възраст. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. в точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на обетихолева киселина в педиатричната популация при лечение на ПБХ.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се приема перорално със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с декомпенсирана цироза (напр. клас В или С по Child-Pugh) или с декомпенсация в миналото (вж. точка 4.4).
- Пациенти с пълно запушване на жлъчните пътища.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежелани събития, засягащи черния дроб

Има съобщения за чернодробна недостатъчност, в някои случаи с летален изход или довела до чернодробна трансплантация, при лечение с обетихолева киселина на пациенти с ПБХ с компенсирани или декомпенсирана цироза.

Някои от тези случаи са възникнали при пациенти с декомпенсирана цироза, лекувани с по-висока от препоръчителната доза за тази популация пациенти, но съобщаването на случаи на чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност при пациенти с декомпенсирана цироза е продължило, дори когато те са получавали препоръчителната доза.

При пациенти, приемащи обетихолева киселина, са наблюдавани повишения на стойностите на аланин-аминотрансферазата (АЛАТ) и аспартат-аминотрансферазата (АСАТ). Установявани са и клинични признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация. Тези събития са настъпили още през първия месец на лечението. Нежелани събития, засягащи черния дроб, са установени главно при дози, надвишаващи максималната препоръчителна доза 10 mg веднъж на ден (вж. точка 4.9).

Всички пациенти трябва да бъдат проследявани рутинно за прогресия на ПБХ, включително чернодробни нежелани реакции, с лабораторни и клинични оценки, за да се определи дали е необходимо преустановяване на лечението с обетихолева киселина. Пациенти с повишен риск от чернодробна декомпенсация, включително пациенти с повишен билирубин, данни за портална хипертония (напр. асцит, гастро-езофагеални варици, персистираща тромбоцитопения), съпътстващо чернодробно заболяване (напр. автоимунен хепатит, алкохолна болест на черния дроб) и/или тежко интеркурентно заболяване трябва да бъдат проследявани внимателно, за да се определи дали е необходимо преустановяване на лечението с обетихолева киселина.

Лечението с обетихолева киселина при пациенти с лабораторни или клинични данни за чернодробна декомпенсация (напр. асцит, жълтеница, варикозно кървене, чернодробна енцефалопатия), включително прогресия до клас В или С по Child-Pugh, трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.3).

При тежко интеркурентно заболяване или при пациенти с клинично значими чернодробни нежелани реакции лечението с обетихолева киселина трябва да се прекъсне и чернодробната функция на пациента да се следи. След отшумяване, ако няма лабораторни или клинични данни за чернодробна декомпенсация, трябва да се обмислят потенциалните рискове и ползи от повторно започване на лечение с обетихолева киселина.

Тежък сърбеж

Съобщава се тежък сърбеж при 23 % от пациентите, лекувани в рамата на обетихолева киселина 10 mg, 19 % от пациентите, лекувани в рамата на обетихолева киселина с титриране на дозата, и 7 % от пациентите в рамата на плацебо. Медианата на времето до настъпване на тежък сърбеж е съответно 11, 158 и 75 дни при пациентите в рамата на обетихолева киселина 10 mg, обетихолева киселина с титриране на дозата и плацебо. Стратегиите за овладяване на сърбежа включват добавянето на секвестранти на жлъчните киселини или антихистамини, намаляване на дозата, намаляване на честотата на прилагане, и/или временно спиране на приложението (вж. точки 4.2 и 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху обетихолевата киселина

Секвестранти на жлъчните киселини

Секвестранти на жлъчните киселини като холестирамин, колестипол или колесевелам адсорбират и намаляват абсорбцията на жлъчните киселини и може да намалят ефикасността на обетихолевата киселина. Когато едновременно се използват секвестранти на жлъчните киселини, обетихолевата киселина трябва да се приема поне 4 до 6 часа преди или 4 до 6 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини, или с най-големия възможен интервал помежду им.

Ефект на обетихолевата киселина върху други лекарствени продукти

Варфарин

Международното нормализирано съотношение (INR, International Normalised Ratio) се намалява след едновременно приложение на варфарин и обетихолева киселина. При едновременно приложение на обетихолева киселина и варфарин трябва да се следят стойностите на INR и, ако е необходимо, да се коригира дозата на варфарин, за да се поддържа INR в таргетните граници.

Взаимодействие с CYP1A2 субстрати с нисък терапевтичен индекс

Обетихолевата киселина може да увеличи експозицията на едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на CYP1A2. Препоръчва се терапевтично лекарствено мониториране на субстратите на CYP1A2 с нисък терапевтичен индекс (напр. теофилин и тизанидин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на обетихолева киселина при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Osaliva по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали обетихолевата киселина се екскретира в кърмата. Въз основа на проучвания

при животни и търсения фармакологичен ефект, не се очаква обетихолеватата киселина да пречи на кърменето или на растежа и развитието на кърменето дете (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с *Osaliva*, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни относно влиянието върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или косвени ефекти върху фертилитета или репродукцията (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Osaliva не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са сърбеж (63 %) и умора (22 %). Най-честата нежелана реакция, водеща до спиране на приложението, е сърбеж. По-голямата част от случаите на сърбеж настъпват през първия месец на лечението и имат тенденция да отшумяват с течение на времето при продължаване на приложението.

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции на обетихолева киселина са изложени в таблицата по-долу по системно-органи класове и честота по MedDRA. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции при пациенти с ПБХ

Системо-органи клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система		Отклонение във функцията на щитовидната жлеза	
Нарушения на нервната система		Замайване	
Сърдечни нарушения		Палпитации	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Орофарингеална болка	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в коремната област и дискомфорт	Запек	
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност, повишаване на нивото на билирубин в кръвта, жълтеница, чернодробна цироза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Екзема, обрив	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Периферен едем, пирексия	

Описание на избрани нежелани реакции

Преустановяване на лечението

Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението, са 1 % (сърбеж) в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата и 11 % (сърбеж и умора) в рамото на обетихолева киселина 10 mg.

Сърбеж

Около 60 % от пациентите имат анамнеза за сърбеж при включването им в проучването фаза III. Сърбежът, възникнал в хода на лечението, обикновено започва през първия месец след началото на лечението.

В сравнение с пациентите, които започват с доза 10 mg веднъж на ден в рамото на обетихолева киселина 10 mg, при пациентите в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата се наблюдава по-ниска честота на сърбеж (съответно 70 % и 56 %) и по-нисък процент на прекратяване на лечението поради сърбеж (съответно 10 % и 1 %).

Делът на пациентите, при които се е наложила интервенция (т.е. корекция на дозата, прекъсване на лечението или започване на антихистамини или секвестранти на жлъчните киселини), е 41 % в рамото на обетихолева киселина 10 mg, 34 % в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата и 19 % в рамото на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата експозиция на единична доза обетихолева киселина при здрави доброволци е 500 mg. Прилагани са многократно дози по 250 mg в продължение на 12 последователни дни и някои участници са получили сърбеж и обратимо повишаване на чернодробните трансминази. В клиничните изпитвания при пациенти с ПБХ, които са приемали по 25 mg обетихолева киселина веднъж на ден (2,5 пъти по-висока от най-високата препоръчителна доза) или по 50 mg веднъж на ден (5 пъти по-висока от най-високата препоръчителна доза), е установено дозозависимо увеличаване на честотата на чернодробни нежелани реакции (напр. асцит, обостряне на първичния билиарен холангит, новопоявила се жълтеница) и повишение на трансминазите и билирубина (до над 3 пъти горната граница на нормата [ГГН]). В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат съответните поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за жлъчни и чернодробни заболявания; жлъчни киселини и производни. АТС код: А05АА04

Механизъм на действие

Обетихолевата киселина е селективен и мощен агонист на фарнезоид X рецептора (FXR), ядрен рецептор, експресиран във висока степен в черния дроб и червата. FXR се счита за ключов регулатор на пътищата на жлъчните киселини, както и на възпалителните, фибротичните и метаболитните пътища. Активирането на FXR намалява вътреклетъчните концентрации на жлъчните киселини в хепатоцитите, като потиска *de novo* синтеза от холестерол, както и като увеличава транспорта на жлъчни киселини от хепатоцитите. Тези механизми ограничават цялостния размер на пула на жлъчните киселини в циркулацията, като същевременно увеличават холерезата, и по този начин намаляват влиянието на жлъчните киселини върху черния дроб.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на обетихолева киселина са оценени в 12-месечно проучване (POISE) фаза III, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, с паралелни групи, проведено с 216 пациенти с ПБХ, приемали УДХК поне в продължение на последните 12 месеца (установена доза за ≥ 3 месеца) или които имат непоносимост към УДХК и не са приемали УДХК през последните ≥ 3 месеца. Пациентите са включени в изпитването, ако алкалната фосфатаза (АФ) е била повече от или равна на 1,67 пъти горната граница на нормата (ГГН) и/или общият билирубин е бил повече от $1 \times$ ГГН, но по-малко от $2 \times$ ГГН. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да приемат веднъж на ден плацебо, обетихолева киселина 10 mg или обетихолева киселина с титриране на дозата (5 mg, титрирани до 10 mg на 6-тия месец в зависимост от терапевтичния отговор/поносимостта). По-голямата част (93 %) от пациентите са получавали лечение в комбинация с УДХК, а малък брой пациенти (7 %), които имат непоносимост към УДХК, са получавали плацебо, обетихолева киселина (10 mg), или обетихолева киселина с титриране на дозата (от 5 mg до 10 mg) като монотерапия. Стойностите на АФ и общия билирубин са оценени като категорийни променливи при първичната съставна крайна точка, както и като непрекъснати променливи във времето.

Популацията на проучването се състои главно от жени (91 %) и бели (94 %). Средната възраст е 56 години, като повечето пациенти са били под 65 години. Средните стойности на АФ на изходно ниво варират от 316 U/l до 327 U/l. Средните стойности на общия билирубин на изходно ниво варират от 10 $\mu\text{mol/l}$ до 12 $\mu\text{mol/l}$ в отделните рамена, като при 92 % от пациентите са били в границите на нормата.

Резултатите от лечението с обетихолева киселина 10 mg или обетихолева киселина с титриране на дозата (от 5 mg до 10 mg) показват клинично и статистически значимо ($p < 0,0001$) повишаване на броя на пациентите, които постигат първичната съставна крайна точка във всички времеви точки на проучването, в сравнение с плацебо (вж. таблица 2). Отговор се наблюдава още след първите две седмици и е дозозависим (обетихолева киселина 5 mg в сравнение с 10 mg след 6 месеца, $p = 0,0358$).

Таблица 2. Процентен дял на пациентите с ПБХ, постигнали първичната съставна крайна точка^а на Месец 6 и Месец 12, със или без УДХК^б

	Обетихолева киселина 10 mg^в (N = 73)	Обетихолева киселина с титриране на дозата^в (N = 70)	Плацебо (N = 73)
Месец 6			
Респондери, n (%) Съответстващ 95 %-ен доверителен интервал	37 (51) [39 %; 62 %]	24 (34) [23 %; 45 %]	5 (7) [1 %; 13 %]
p-стойност ^г	< 0,0001	< 0,0001	Неприложимо
Месец 12			
Респондери, n (%) Съответстващ 95 %-ен доверителен интервал	35 (48) [36 %; 60 %]	32 (46) [34 %; 58 %]	7 (10) [4 %; 19 %]
p-стойност ^г	< 0,0001	< 0,0001	Неприложимо
Компоненти на първичната крайна точка^д			
АФ под 1,67 пъти ГГН, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Понижение на АФ най-малко с 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Общ билирубин, по-малко или равно на ГГН ^е , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^а Процент на участниците, при които е постигнат отговор, определен като АФ по-малко от 1,67 пъти ГГН, общ билирубин в границите на нормата и понижение на АФ с поне 15 %. Липсващите стойности са отчетени като липса на отговор. За изчисляване на 95 %-ните доверителни интервали е използван точният тест на Фишер.

^б В изпитването има 16 пациенти (7 %) с непоносимост, които не получават едновременно УДХК: 6 пациенти (8 %) в рамото на обетихолева киселина 10 mg, 5 пациенти (7 %) в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата и 5 пациенти (7 %) в рамото на плацебо.

^в Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават обетихолева киселина 10 mg веднъж на ден през целия 12-месечен период на изпитването или обетихолева киселина с титриране на дозата (5 mg веднъж на ден през първите 6 месеца, с опция да се увеличи на 10 mg веднъж на ден за последните 6 месеца, ако пациентът понася обетихолева киселина, но има стойности на АФ 1,67 пъти ГГН или повече, и/или общ билирубин над ГГН, или по-малко от 15 % понижение на АФ), или плацебо.

^г Обетихолева киселина с титриране на дозата и обетихолева киселина 10 mg в сравнение с плацебо. Р-стойностите са получени посредством теста за Обща асоциация на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по непоносимост към УДХК и стойност на АФ преди лечението повече от 3 пъти ГГН и/или АСАТ повече от 2 пъти ГГН, и/или общ билирубин над ГГН.

^д Делът на респондерите е изчислен въз основа на анализ на наблюдаваните случаи (т.е. [n = установен брой респондери]/[N = intent to treat (ИТТ) популация]); делът на пациентите с известни стойности на Месец 12 в рамената на обетихолева киселина 10 mg, обетихолева киселина с титриране на дозата и плацебо е съответно 86 %, 91 % и 96 %.

^е При 92 % от включените пациенти средната стойност на общия билирубин на изходно ниво е 0,65 mg/dl и е в границите на нормата (т.е. по-малка или равна на ГГН).

Средно понижение на АФ

Средно понижение на АФ е установено още на седмица 2 и трае до края на месец 12 при пациенти, които остават на същата доза през целия 12-месечен период. При повечето пациенти в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата, чиято доза обетихолева киселина е била увеличена от 5 mg веднъж на ден до 10 mg веднъж на ден, се наблюдава допълнително понижение на АФ на месец 12.

Средно понижениe на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ)

Средното (95 %-ен доверителен интервал) понижениe на ГГТ e 178 (137, 219) U/l в рамото на обетихолева киселина 10 mg, 138 (102, 174) U/l в рамото на обетихолева киселина с титриране на дозата и 8 (-32, 48) U/l в рамото на плацебо.

Монотерапия

Петдесет и един пациенти с ПБХ и изходни стойности на АФ 1,67 пъти ГГН или повече и/или общ билирубин над ГГН, са оценени за биохимичен отговор към обетихолева киселина като монотерапия (24 пациенти получават обетихолева киселина 10 mg веднъж на ден и 27 пациенти получават плацебо) в сборен анализ на данните от едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 12-месечно проучване фаза III (POISE) и едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 3-месечно проучване. На месец 3, 9 пациенти (38 %), лекувани с обетихолева киселина, постигат отговор по отношение на съставната крайна точка, в сравнение с 1 (4 %) пациент в рамото на плацебо. Средното понижениe (95 %-ен доверителен интервал) на АФ при пациентите, лекувани с обетихолева киселина, e 246 (165, 327) U/l, в сравнение с повишениe със 17 (-7, 42) U/l при пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с *Ocaliva* във всички подгрупи на педиатричната популация при ПБХ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт e разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Обетихолевата киселина се абсорбира, като пиковите плазмени концентрации (C_{max}), настъпват при медиана на времето (t_{max}) около 2 часа. Едновременното приемане на храна не променя степента на абсорбция на обетихолевата киселина.

Разпределение

Свързването на обетихолева киселина и нейните конюгати с протеините на човешката плазма надвишава 99 %. Обемът на разпределение на обетихолевата киселина e 618 l. Обемите на разпределение на глико- и тауро-обетихолева киселина не са определени.

Биотрансформация

Обетихолевата киселина се конюгира с глицин или таурин в черния дроб и се секретира в жлъчката. Тези конюгати на глицина и таурин с обетихолевата киселина се абсорбират в тънките черва, което води до ентерохепатална рециркулация. Конюгатите могат да се деконюгира в илеума и дебелото черво от чревната микрофлора обратно до обетихолева киселина, която може да се реабсорбира или да се екскретира във фецеса – това e основният път на елиминиране.

След ежедневно прилагане на обетихолева киселина се наблюдава кумулиране на глицинови и тауринови конюгати на обетихолевата киселина, които имат *in vitro* фармакологично действие, сходно с това на основното активно вещество. След ежедневно прилагане съотношенията

метаболит/основно вещество за глициновите и тауриновите конюгати на обетихолевата киселина са съответно 13,8 и 12,3. Образува се и трети, допълнителен метаболит - 3-глюкуронид на обетихолевата киселина, но се счита, че той има минимално фармакологично действие.

Елиминиране

След прилагане на радиоизотопно маркирана обетихолева киселина над 87 % се екскретират във фецеса. Отделянето в урината е под 3 %.

Линейност/нелинейност

След многократно прилагане на дози от 5, 10 и 25 mg веднъж на ден в продължение на 14 дена увеличението на системната експозиция на обетихолева киселина е пропорционално на дозата. Експозицията на глико- и тауро-обетихолева киселина, както и на общата обетихолева киселина се увеличава повече от пропорционално на дозата.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени фармакокинетични данни при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). Популационният фармакокинетичен анализ, разработен въз основа на данни от пациенти на възраст до 65 години, показва, че не се очаква възрастта значително да повлияе плазмения клирънс на обетихолевата киселина.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с обетихолева киселина при пациенти на възраст под 18 години.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на обетихолевата киселина.

Раса

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че не се очаква расата да повлияе фармакокинетиката на обетихолевата киселина.

Бъбречно увреждане

В специално фармакокинетично проучване с единична доза, при което се използва 25 mg обетихолева киселина, плазмените експозиции на обетихолева киселина и нейните конюгати са приблизително от 1,4 до 1,6 пъти по-високи при участници с лека ($eGFR \geq 60$ и < 90 ml/min/1,73 m², определена по формулата MDRD [modification of diet in renal disease]), умерена ($eGFR \geq 30$ и < 60 ml/min/1,73 m² по формулата MDRD) и тежка ($eGFR \geq 15$ и < 30 ml/min/1,73 m² по формулата MDRD) степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Счита се, че това умерено повишение не е клинично значимо.

Чернодробно увреждане

Обетихолевата киселина се метаболизира в черния дроб и червата. Системната експозиция на обетихолева киселина, нейните активни конюгати и ендогенни жлъчни киселини се увеличава

при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (съответно клас В и клас С по Child-Pugh) в сравнение с контролна група от здрави индивиди (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Влиянието на леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на обетихолевата киселина е незначително, поради което не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

При участници с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане (съответно клас А, В и С по Child-Pugh), средната AUC на общата обетихолева киселина, т.е. сумата от обетихолева киселина и нейните два активни конюгата, се увеличава съответно 1,13, 4 и 17 пъти в сравнение с тази при участници с нормална чернодробна функция, след прилагането на единична доза от 10 mg обетихолева киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност по отношение на фертилитета, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Пероралното приложение на обетихолева киселина при мишки, плъхове и кучета над NOAEL (ниво без наблюдавани нежелани ефекти) в основни проучвания за токсичност при многократно прилагане води главно до ефекти върху хепатобилиарната система. Те включват увеличено тегло на черния дроб, промени в биохимичните параметри в серума (АЛАТ, АСАТ, ЛДХ, АФ, ГГТ и/или билирубин) и макроскопски/микроскопски промени. Всички промени са обратими при прекратяване на приложението и съответстват на и са прогностични за дозозависимата токсичност при хора (системната експозиция при NOAEL е до 24 пъти по-висока от наблюдаваната при максималната препоръчителна доза за хора). При проучване за пре- и постнатална токсичност при плъхове, конюгатът на обетихолевата киселина с таурин е открит при малките, кърмени от женски, на които се прилага обетихолева киселина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (Е 460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол), частично хидролизиран (Е 1203)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол (3350) (Е 1521)
Талк (Е 553b)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитени от деца капачки от полипропилен и индукционно запечатване с алуминиево фолио.

Видове опаковки: 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 декември 2016 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Обединено кралство

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на

получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Интервенционално проучване 747-302:</p> <p>Описание: За да се потвърди ефикасността и безопасността на Ocaliva, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от проучване 747-302, потвърждаващо двойносляпо рандомизирано плацебо-контролирано многоцентрово проучване за изследване на клиничната полза, свързана с лечението с Ocaliva при пациенти с ПБХ, при които има липса на отговор или непоносимост към лечение с УДХК въз основа на клинични крайни точки.</p> <p>Обосновка: да се изследва ефектът на обетихолевата киселина върху клиничните резултати при пациенти с ПБХ</p>	<p>Краен доклад: 2023 г.</p>
<p>Интервенционално проучване 747-401:</p> <p>Описание: За да се потвърди ефикасността и безопасността на Ocaliva, ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от проучване 747-401, двойносляпо рандомизирано плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на Ocaliva при пациенти с ПБХ и умерено до тежко чернодробно увреждане.</p> <p>Обосновка: да се изследват неяснотите, свързани с липсата на данни при популация с по-напреднало чернодробно заболяване</p>	<p>Краен доклад: 2023 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки
обетихолева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg обетихолева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1139/001 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1139/003 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ocaliva 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки
обетихолева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg обетихолева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1139/001 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1139/003 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocaliva 10 mg филмирани таблетки
обетихолева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg обетихолева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1139/002 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1139/004 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ocaliva 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ocaliva 10 mg филмирани таблетки
обетихолева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg обетихолева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1139/002 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1139/004 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ocaliva 5 mg филмирани таблетки
Ocaliva 10 mg филмирани таблетки
обетихолева киселина (obeticholic acid)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ocaliva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ocaliva
3. Как да приемате Ocaliva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ocaliva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ocaliva и за какво се използва

Ocaliva съдържа активното вещество обетихолева киселина (фарнезоид X-рецепторен агонист), която спомага за подобряване на чернодробната функция като понижава производството и натрупването на жлъчен сок в черния дроб и намалява възпалението.

Това лекарство самостоятелно или заедно с друго лекарство - урсоеоксихолева киселина, се използва за лечение на възрастни пациенти, страдащи от вид чернодробна болест, наречена първичен билиарен холангит.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ocaliva

Не приемайте Ocaliva

- ако сте алергични към обетихолева киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате първичен билиарен холангит с чернодробна цироза със симптоми като например течност в корема или обърканост (декомпенсирана чернодробна цироза).
- ако имате пълно запушване на жлъчните пътища (в черния дроб, жлъчния мехур и жлъчните канали).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ocaliva.

Може да се наложи Вашият лекар да прекъсне или прекрати лечението с Ocaliva, ако чернодробната Ви функция се влоши. Вашият лекар ще назначава кръвни изследвания, за да следи състоянието на черния Ви дроб в началото на лечението и редовно след това.

При прием на Ocaliva може да се появи сърбеж, който понякога може да е трудно поносим (силен сърбеж или сърбеж по голяма част от тялото Ви). Вашият лекар може да предпише други лекарства за лечение на сърбежа или да промени дозата Ocaliva. Ако получите трудно поносим сърбеж, говорете с Вашия лекар.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Ocaliva

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, информирайте лекаря си, ако приемате така наречените секвестранти на жлъчните киселини (холестирамин, колестипол, колесевелам), които се използват за понижаване на холестерола в кръвта, тъй като те може да отслабят ефекта на Ocaliva. Ако приемате някое от тези лекарства, приемайте Ocaliva най-малко 4 до 6 часа преди или 4 до 6 часа след приема на секвестранта на жлъчните киселини, като оставите колкото е възможно повече време помежду им.

Концентрациите на някои лекарства, като теофилин (лекарство улесняващо дишането) или тизанидин (лекарство за облекчаване на скованост и ограничени движения на мускулите), може да се повишат и трябва да се проследяват от Вашия лекар, докато приемате Ocaliva. Може да се наложи Вашият лекар да проследява как се съсирва кръвта Ви, ако приемате лекарства като варфарин (лекарство за разреждане на кръвта) едновременно с Ocaliva.

Бременност

Липсва опит от употребата на Ocaliva по време на бременност. Като предпазна мярка не трябва да приемате Ocaliva, ако сте бременна.

Кърмене

Не е известно дали лекарството преминава в кърмата. Вашият лекар ще определи дали трябва да спрете кърменето или да преустановите/не приложите лечението с Ocaliva, като вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за Вас.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви да шофирате или работите с машини.

Ocaliva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ocaliva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Преди започване на лечение с Ocaliva трябва да се знае състоянието на черния Ви дроб. Ако имате първичен билиарен холангит с чернодробна цироза със симптоми като течност в корема или обърканост (декомпенсирана чернодробна цироза) или ако имате пълно запушване на жлъчните пътища (в черния дроб, жлъчния мехур и жлъчните канали), това трябва да се установи (вижте точка 2 „Не приемайте Ocaliva“, „Предупреждения и предпазни мерки“).

Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка от 5 mg през устата веднъж на ден.

Вашият лекар може да коригира дозата Ви в зависимост от чернодробната функция или ако получите сърбеж, който трудно понасяте.

В зависимост от повлияването Ви след 6 месеца лекарят може да увеличи дозата Ви до 10 mg веднъж дневно. Лекарят Ви ще обсъди с Вас всяка промяна на дозата.

Може да приемате Ocaliva със или без храна. Ако приемате секвестранти на жлъчните киселини, приемайте това лекарство най-малко 4 до 6 часа преди или 4 до 6 часа след секвестранта на жлъчните киселини (вижте точка „Други лекарства и Ocaliva“).

Ако сте приели повече от необходимата доза Ocaliva

Ако случайно приемете твърде много таблетки, може да получите сърбеж или нежелани чернодробни реакции, като например пожълтяване на кожата. Незабавно потърсете съвет от лекар или отидете в болница.

Ако сте пропуснали да приемете Ocaliva

Пропуснете дозата, която не сте приели, и приемете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Ocaliva

Трябва да приемате Ocaliva толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар. Не прекратявайте приема на лекарството, без да се консултирате първо с лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако получите сърбеж по кожата или ако сърбежът се влоши, докато приемате това лекарство. По принцип сърбежът по кожата е много честа (може да засегне повече от един на 10 души) нежелана реакция, която започва през първия месец след началото на лечението с Ocaliva и обикновено отслабва с времето.

Други възможни нежелани реакции може да са:

Много чести нежелани реакции

- болка в корема
- усещане за умора

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нарушение на хормоналната функция на щитовидната жлеза
- замаяване
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм (палпитация/сърцебиене)
- болка в устата и гърлото
- запек
- сърбяща, суха кожа и/или зачервени места по кожата (екзема)
- обрив
- болка в ставите
- подуване на ръцете и ходилата
- треска

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)
Следните нежелани реакции са съобщавани след разрешаването за употреба на *Ocaliva*, но не е известно колко често възникват:

- чернодробна недостатъчност
- повишаване на билирубина (чернодробен показател при изследване на кръвта)
- пожълтяване на очите или кожата (жълтеница)
- натрупване на съединителна тъкан в черния дроб (цироза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате *Ocaliva*

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа *Ocaliva*

- Активно вещество: обетихолева киселина.
 - *Ocaliva* 5 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg обетихолева киселина.
 - *Ocaliva* 10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg обетихолева киселина.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E 460), натриев нишестен гликолат (тип А) (вижте точка 2 „*Ocaliva* съдържа натрий“), магнезиев стеарат.
 - Филмово покритие: частично хидролизиран поливинилов алкохол (E 1203), титанов диоксид (E 171), макрогол (3350) (E 1521), талк (E 553b), жълт железен оксид (E 172).

Как изглежда *Ocaliva* и какво съдържа опаковката

- *Ocaliva* 5 mg е кръгла жълта филмирана таблетка с диаметър 8 mm с означение „INT“ от едната страна и „5“ от другата страна на таблетката.
- *Ocaliva* 10 mg е триъгълна жълта филмирана таблетка с размери 8 mm × 7 mm с означение „INT“ от едната страна и „10“ от другата страна на таблетката.

Видове опаковки

1 бутилка, съдържаща 30 или 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Обединено кралство

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Advanz Pharma Limited
Tél/Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

България

Advanz Pharma Limited
Тел: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Advanz Pharma Limited
Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Danmark

Abcur AB
Sverige
+45 80 82 60 22
medicalinformation@advanzpharma.com

Lietuva

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma Limited
Tél/Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Magyarország

Advanz Pharma Limited
Tel.: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

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

Deutschland

Advanz Pharma Specialty Medicine
Deutschland GmbH
Tel: +49 800 1802 091
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

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

España

Advanz Pharma Spain S.L.U.
Tel: +34 900 834 889
medicalinformation@advanzpharma.com

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Abcur AB
Svíþjóð
Tel: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

Advanz Pharma Limited
Tel: +31 800 022 93 82
medicalinformation@advanzpharma.com

Norge

Abcur AB
Sverige
+47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Österreich

Advanz Pharma Österreich GmbH
Tel: +43 800 298 022
medicalinformation@advanzpharma.com

Polska

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Portugal

Advanz Pharma Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 800 819 926
medicalinformation@advanzpharma.com

România

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenija

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Slovenská republika

Advanz Pharma Limited
Tel: +32 28088620
medicalinformation@advanzpharma.com

Suomi/Finland

Abcur AB
Ruotsi
Tel: +358 800 416231
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Abcur AB
Sverige
Tel: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119
medicalinformation@advanzpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.