

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane

Ocaliva 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg kwasu obetycholowego.

Ocaliva 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg kwasu obetycholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane

Żółta, okrągła tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „INT” po jednej stronie i cyfrą „5” po drugiej stronie.

Ocaliva 10 mg tabletki powlekane

Żółta, trójkątna tabletki o wymiarach 8 × 7 mm z wytłoczonym napisem „INT” po jednej stronie i cyfrą „10” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Ocaliva jest wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem obetycholowym musi być znany stan wątroby pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta występuje zdekompensowana marskość wątroby

(w tym w skali Childa-Pugha klasa B lub C) lub czy epizody dekompensacji występowały wcześniej, ponieważ kwas obetycholowy jest u tych pacjentów przeciwwskazany (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dawka początkowa kwasu obetycholowego wynosi 5 mg raz na dobę przez pierwsze 6 miesięcy. Po pierwszych 6 miesiącach u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) i (lub) bilirubiny całkowitej, i którzy tolerują kwas obetycholowy, należy zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów przyjmujących kwas obetycholowy dostosowanie dawki podawanego równolegle UDCA nie jest wymagane.

Postępowanie oraz dostosowanie dawki w przypadku występowania silnego świądu

Sposób postępowania obejmuje jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych.

U pacjentów, u których wystąpi ciężka nietolerancja ze względu na świąd, należy rozważyć jedno lub kilka z poniższych:

- dawka kwasu obetycholowego może zostać zmniejszona do:
 - 5 mg co drugi dzień u pacjentów z nietolerancją dawki 5 mg raz na dobę;
 - 5 mg raz na dobę u pacjentów z nietolerancją dawki 10 mg raz na dobę;
- stosowanie kwasu obetycholowego może zostać tymczasowo przerwane na okres do 2 tygodni, a następnie wznowione w zmniejszonej dawce;
- dawka może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę, jeśli dawka taka będzie przez pacjenta tolerowana, w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi.

U pacjentów, u których nadal występuje przewlekły, niemożliwy do zaakceptowania świąd, należy rozważyć przerwanie leczenia kwasem obetycholowym.

Żywice wiążące kwasy żółciowe

Pacjentom przyjmującym żywice wiążące kwasy żółciowe należy podać kwas obetycholowy na co najmniej 4 do 6 godzin przed przyjęciem lub 4 do 6 godzin po przyjęciu żywic wiążących kwasy żółciowe lub w jak najdłuższym odstępie czasu (patrz punkt 4.5).

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki nie należy jej uzupełniać. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze zwykłym harmonogramem. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności wątroby

Kwas obetycholowy jest przeciwwskazany u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby (np. w skali Childa-Pugha klasa B lub C) lub z wcześniej występującym epizodem dekompensacji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku u osób w podeszłym wieku. Dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Kwas obetycholowy nie jest wskazany do stosowania w leczeniu PBC u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletkę należy przyjmować doustnie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby (np. w skali Childa-Pugha klasa B lub C) lub z wcześniej występującym epizodem dekompensacji (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z całkowitą niedrożnością dróg żółciowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane związane z czynnością wątroby

Podczas leczenia kwasem obetycholowym pacjentów z PBC z wyrównaną lub zdekompensowaną marskością wątroby zgłaszano niewydolność wątroby, czasami prowadzącą do zgonu lub konieczności wykonania przeszczepu wątroby.

Niektóre z tych przypadków wystąpiły u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, gdy byli leczeni dawką większą niż zalecana dla tej grupy pacjentów; jednak przypadki dekompensacji i niewydolności wątroby były również zgłaszane u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, nawet gdy otrzymywali zalecaną dawkę.

U pacjentów stosujących kwas obetycholowy zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Zaobserwowano również kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe dekompensacji czynności wątroby. Zdarzenia te wystąpiły już w pierwszym miesiącu leczenia. Działania niepożądane związane z czynnością wątroby obserwowano głównie podczas stosowania dawek większych niż maksymalna zalecana dawka 10 mg raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Wszyscy pacjenci powinni być objęci rutynową obserwacją w kierunku progresji PBC, w tym działań niepożądanych związanych z czynnością wątroby, z oceną laboratoryjną i kliniczną w celu ustalenia, czy konieczne jest przerwanie leczenia kwasem obetycholowym. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby, w tym pacjenci ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, objawami nadciśnienia wrotnego (np. wodobrzusze, żyłaki przełyku, utrzymująca się małopłytkowość), współistniejącą chorobą wątroby (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby) i (lub) ciężką chorobą współistniejącą, powinni być szczególnie obserwowani w celu wykrycia konieczności przerwania leczenia kwasem obetycholowym.

U pacjentów z laboratoryjnymi lub klinicznymi objawami dekompensacji czynności wątroby (np. wodobrzusze, żółtaczką, krwawienie z żyłaków, encefalopatia wątrobowa), w tym z pogorszeniem oceny w skali Childa-Pugha do klasy B lub C, leczenie kwasem obetycholowym należy przerwać na stałe (patrz punkt 4.3).

Leczenie kwasem obetycholowym należy przerwać w przypadku ciężkich chorób współistniejących lub u pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane związane z czynnością wątroby, a czynność wątroby należy monitorować. Po ustąpieniu i jeśli nie ma laboratoryjnych ani klinicznych dowodów dekompensacji czynności wątroby, należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści wynikające ze wznowienia leczenia kwasem obetycholowym.

Silny świąd

Występowanie silnego świądu zgłoszono u 23% pacjentów w grupie leczonej kwasem obetycholowym w dawce 10 mg, u 19% pacjentów z grupy, w której dawka kwasu obetycholowego była dostosowywana oraz u 7% pacjentów z grup placebo. Mediana czasu do wystąpienia silnego świądu wynosiła 11, 158 i 75 dni odpowiednio dla pacjentów stosujących kwas obetycholowy 10 mg, dostosowywaną dawkę kwasu obetycholowego oraz w grupie placebo. Sposób postępowania obejmuje jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych, zmniejszenie dawki, zmniejszenie częstości dawkowania lub tymczasowe przerwanie stosowania leku (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas obetycholowy

Żywice wiążące kwasy żółciowe

Żywice wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, kolestypol i kolesewelam adsorbują kwasy żółciowe i zmniejszają ich wchłanianie, co może zmniejszać skuteczność kwasu obetycholowego. Pacjenci przyjmujący jednocześnie żywice wiążące kwasy żółciowe powinni przyjmować kwas obetycholowy na co najmniej 4 do 6 godzin przed przyjęciem lub 4 do 6 godzin po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe lub w jak najdłuższym odstępie czasu.

Wpływ kwasu obetycholowego na inne produkty lecznicze

Warfaryna

Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) może zmniejszyć się po jednoczesnym zastosowaniu warfaryny i kwasu obetycholowego. W przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i kwasu obetycholowego należy kontrolować wartość INR i jeśli będzie to konieczne, dostosować dawkę warfaryny, tak aby utrzymać wartość INR w docelowym zakresie.

Interakcje z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym

Kwas obetycholowy może zwiększać ekspozycję na podawane jednocześnie produkty lecznicze będące substratami CYP1A2. Zaleca się kontrolowanie leczenia produktami będącymi substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. teofilina, tizanidyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania kwasu obetycholowego przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3) W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Ocaliva w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas obetycholowy przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie badań na zwierzętach oraz zamierzonego działania farmakologicznego nie należy spodziewać się, aby przyjmowanie kwasu obetycholowego miało wpływ na karmienie piersią lub wzrost i rozwój dziecka

karmionego piersią (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Ocaliva, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Wpływ na płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ocaliva nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były świąd (63%) i zmęczenie (22%). Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerwania leczenia, był świąd. Większość przypadków świądu występowała w pierwszym miesiącu leczenia, a objawy często ustępowały wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działanie niepożądane zgłoszone dla kwasu obetycholowego wymieniono poniżej i uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne		Nieprawidłowości w czynności tarczycy	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy	
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból jamy ustnej i gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha i dyskomfort	Zaparcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczka, marskość wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Wypryski, wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Obrzęk obwodowy, gorączka	

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania leku

Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku stanowiły 1% (świąd) w grupie, w której dostosowywano dawkę, oraz 11% (świąd i zmęczenie) w grupie leczonej kwasem obetycholowym 10 mg.

Świąd

Świąd stwierdzono w wywiadzie u około 60% pacjentów włączanych do badania fazy III. Pojawiający się w trakcie leczenia świąd występował zazwyczaj w okresie pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia.

Częstość występowania świądu u pacjentów w grupie, w której dostosowywano dawki kwasu obetycholowego była mniejsza w stosunku do pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 10 mg raz na dobę w grupie leczonej kwasem obetycholowym 10 mg (odpowiednio 56% i 70%), a odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia świądu również był mniejszy (odpowiednio 1% i 10%).

Odsetek pacjentów, którzy wymagali interwencji (czyli dostosowania dawki, przerwania leczenia lub rozpoczęcia stosowania leków przeciwhistaminowych lub żywic wiążących kwasy żółciowe) stanowił 41% w grupie leczonej kwasem obetycholowym 10 mg, 34% w grupie, w której dostosowywano dawki kwasu obetycholowego i 19% w grupie placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Najwyższa ekspozycja na pojedynczą dawkę kwasu obetycholowego u zdrowych ochotników występowała w przypadku dawki 500 mg. U niektórych pacjentów otrzymujących powtarzaną dawkę 250 mg przez 12 kolejnych dni wystąpił świąd i odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. W badaniach klinicznych u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), którzy otrzymywali kwas obetycholowy w dawce 25 mg raz na dobę (2,5-rza więcej niż największa zalecana dawka) lub 50 mg raz na dobę (5-rzy więcej niż największa zalecana dawka), wystąpiło zależne od dawki zwiększenie częstości działań niepożądanych związanych z czynnością wątroby (np. wodobrzusze, zaostrzenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, pojawienie się żółtaczk) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz i zwiększenie stężenia bilirubiny (aż do wartości ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]). W przypadku przedawkowania pacjenta należy uważnie obserwować oraz wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, preparaty kwasów żółciowych i ich pochodne, kod ATC: A05AA04

Mechanizm działania

Kwas obetycholowy jest selektywnym i silnym agonistą receptora farnezoidowego X (FXR), receptora jądrowego ulegającego znacznej ekspresji w wątrobie i jelitach. Uważa się, że receptor FXR pełni kluczową rolę regulatorową szlaków sygnałowych związanych z syntezą kwasów żółciowych, powstawaniem stanu zapalnego, zwłóknienia oraz szlaków metabolicznych. Aktywacja receptora FXR powoduje zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia kwasów żółciowych w hepatocytach poprzez zahamowanie syntezy *de novo* z cholesterolu, a także przez zwiększenie transportu kwasów żółciowych z hepatocytów. Mechanizm ten zmniejsza ogólną pulę krążących kwasów żółciowych poprzez promowanie wydzielania kwasów żółciowych, przez co zmniejszona zostaje ekspozycja na kwasy żółciowe w wątrobie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych, 12-miesięczne badanie fazy III (POISE) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność kwasu obetycholowego u 216 pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby, którzy stosowali UDCA przez co najmniej 12 miesięcy (w stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące) oraz którzy nie tolerowali UDCA i nie otrzymywali UDCA przez ≥ 3 miesiące. Pacjenci byli włączani do badania, jeśli aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) była większa lub równa 1,67-razy powyżej górnej granicy normy (GGN) i (lub) jeśli stężenie bilirubiny całkowitej było większe niż $1 \times$ GGN, ale mniejsze niż $2 \times$ GGN. Pacjenci byli randomizowani (1:1:1) do grup otrzymujących placebo raz na dobę, kwas obetycholowy 10 mg raz na dobę lub kwas obetycholowy z dostosowywaniem dawki (5 mg zwiększane do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi terapeutycznej i tolerancji). Większość (93%) pacjentów otrzymywało lek w skojarzeniu z UDCA, a małej liczbie pacjentów (7%), którzy nie tolerowali UDCA, podawano placebo, kwas obetycholowy (10 mg) lub dostosowywaną dawkę kwasu obetycholowego (5 mg do 10 mg) w monoterapii. ALP i stężenia bilirubiny całkowitej oceniano jako zmienne katagoryczne złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego oraz jako zmienne ciągłe w czasie.

Populacja badania składała się głównie z kobiet (91%) i rasy białej (94%). Średni wiek to 56 lat, a większość pacjentów była w wieku poniżej 65 lat. Średnie wartości ALP w punkcie początkowym wahały się od 316 U/l do 327 U/l. Średnie stężenie bilirubiny całkowitej w punkcie początkowym wahało się od 10 μ mol/l do 12 μ mol/l we wszystkich grupach leczenia, a wyniki dla 92% pacjentów były w zakresie wartości prawidłowych.

Leczenie kwasem obetycholowym 10 mg lub dostosowywaną dawką kwasu obetycholowego (5 mg do 10 mg) skutkowało klinicznie i statystycznie istotnym zwiększeniem ($p < 0,0001$), w porównaniu z placebo, liczby pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy we wszystkich punktach czasowych wyznaczonych w ramach badania (patrz tabela 2). Odpowiedzi na leczenie występowały już po 2 tygodniach i były zależne od dawki (kwas obetycholowy 5 mg w porównaniu z 10 mg po 6 miesiącach, $p = 0,0358$).

Tabela 2. Odsetek pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby, którzy osiągnęli założenia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego^a w miesiącu 6. i miesiącu 12., niezależnie od stosowania UDCA^b

	Kwas obetycholowy 10 mg^c (n = 73)	Kwas obetycholowy Dostosowywanie dawki^c: (n = 70)	Placebo (n = 73)
Miesiąc 6.			
Pacjenci wykazujący odpowiedź, n (%) Odpowiadający 95% przedział ufności (CI)	37 (51) 39%, 62%	24 (34) 23%, 45%	5 (7) 1%, 13%
wartość p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ND.
Miesiąc 12.			

	Kwas obetycholowy 10 mg^c (n = 73)	Kwas obetycholowy Dostosowywanie dawki^c: (n = 70)	Placebo (n = 73)
Pacjenci wykazujący odpowiedź, n (%) Odpowiadający 95% przedział ufności (CI)	35 (48) 36%, 60%	32 (46) 34%, 58%	7 (10) 4%, 19%
wartość p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ND.
Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego^e			
Aktywność ALP mniejsza niż 1,67 × GGN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Zmniejszenie aktywności ALP o co najmniej 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1 × GGN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź, zdefiniowaną jako aktywność ALP mniejsza niż 1,67 × GGN, stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie wartości prawidłowych oraz zmniejszenie aktywności ALP o co najmniej 15%. Wartości brakujące uznano za brak odpowiedzi. Wartości 95% przedziałów ufności (ang. Confidence Interval, CI) obliczono z użyciem testu dokładnego Fischera.

^b W badaniu 16 pacjentów (7%) nie tolerowało leczenia i nie otrzymywało UDCA w skojarzeniu: 6 pacjentów (8%) w grupie kwasu obetycholowego 10 mg, 5 pacjentów (7%) w grupie dostosowywania dawki kwasu obetycholowego oraz 5 pacjentów (7%) w grupie placebo.

^c Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1:1) do grupy kwasu obetycholowego 10 mg raz na dobę przez całkowity okres 12 miesięcy trwania badania lub dostosowywania dawki kwasu obetycholowego (5 mg raz na dobę przez pierwsze 6 miesięcy z możliwością zwiększenia dawki do 10 mg raz na dobę, jeśli pacjent dobrze tolerował kwas obetycholowy, a aktywność ALP wynosiła 1,67 × GGN lub więcej, a stężenie bilirubiny całkowitej było powyżej GGN bądź aktywność ALP zmniejszyła się o mniej niż 15%) lub placebo.

^d Grupa dostosowywania dawki kwasu obetycholowego oraz grupa przyjmująca kwas obetycholowy w dawce 10 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wartości p uzyskano z wykorzystaniem ogólnego testu Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według nietolerancji UDCA oraz aktywności ALP przed leczeniem większa niż trzykrotność GGN lub aktywności AspAT większa niż dwukrotność GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej większe niż GGN.

^e Wskaźniki odpowiedzi obliczono na podstawie analizy obserwowanych przypadków (tj. [n = liczba zaobserwowanych odpowiedzi]/[N = populacja zgodna z intencją leczenia [Intention to Treat, ITT]); odsetek pacjentów w miesiącu 12. wynosił 86%, 91% i 96% odpowiednio w grupie kwasu obetycholowego 10 mg, dostosowywania dawki kwasu obetycholowego i placebo.

^f Średnie stężenie bilirubiny całkowitej w punkcie początkowym wynosiło 0,65 mg/dl i mieściło się w zakresie wartości prawidłowych (tj. mniej lub dokładnie tyle ile GGN) u 92% włączonych pacjentów.

Średnie zmniejszenie aktywności ALP

Średnie zmniejszenie aktywności ALP zaobserwowano już w tygodniu 2. i utrzymywały się one do 12. miesiąca u pacjentów stosujących tę samą dawkę przez okres 12 miesięcy. U większości pacjentów w grupie dostosowywania dawki kwasu obetycholowego, u których dawkę 5 mg raz na dobę zwiększono do 10 mg raz na dobę w miesiącu 12 zaobserwowano dodatkowe zmniejszenie aktywności ALP.

Średnie zmniejszenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT)

Średnie (95% CI) zmniejszenie aktywności GGT wynosiło 178 (137, 219) U/l w grupie kwasu obetycholowego 10 mg, 138 (102, 174) U/l w grupie dostosowywania dawki kwasu obetycholowego oraz 8 (-32, 48) U/l w grupie placebo.

Monoterapia

Pięćdziesięciu jeden pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby z aktywnością ALP w punkcie początkowym wynoszącą $1,67 \times$ GGN lub większą lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej GGN oceniono pod kątem odpowiedzi biochemicznej na kwas obetycholowy stosowany w ramach monoterapii (24 pacjentów otrzymywało kwas obetycholowy 10 mg raz na dobę a 27 pacjentów placebo) w analizie zbiorczej danych z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania fazy III trwającego 12 miesięcy (POISE) oraz z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania trwającego 3 miesiące. W miesiącu 3. dziewięciu pacjentów (38%) leczonych kwasem obetycholowym osiągnęło odpowiedź dla złożonego punktu końcowego w porównaniu z 1 (4%) pacjentem w grupie placebo. Średnie (95% CI) zmniejszenie aktywności ALP w grupie kwasu obetycholowego wynosiło 246 (165, 327) U/l w porównaniu ze zwiększeniem aktywności w grupie placebo wynoszącym 17 (-7; 42) U/l.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań dotyczących produktu Ocaliva we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas obetycholowy jest wchłaniany osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po czasie (t_{max}), którego mediana wynosi około 2 godziny. Przyjmowanie wraz z posiłkiem nie ma wpływu na ilość kwasu obetycholowego ulegającego wchłonięciu.

Dystrybucja

Stopień wiązania kwasu obetycholowego i jego koniugatów z białkami jest większy niż 99%. Objętość dystrybucji kwasu obetycholowego wynosi 618 l. Objętość dystrybucji gliko- i tauro-koniugatów kwasu obetycholowego nie została określona.

Metabolizm

Kwas obetycholowy jest sprzęgany z glicyną i tauryną w wątrobie, a następnie wydzielany wraz z żółcią. Koniugaty glicyny i tauryny kwasu obetycholowego są wchłaniane w jelicie cienkim co prowadzi do recyrkulacji wątrobowej. Koniugaty mogą ulec dekonjugacji w jelicie krętym i okrężnicy przez mikroflorę jelita, co prowadzi do konwersji do kwasu obetycholowego, który może ulec ponownemu wchłonięciu lub zostać wydany z kałem, która to droga jest główną drogą jego eliminacji.

Po codziennym podawaniu kwasu obetycholowego zaobserwowano kumulację koniugatów glicyny i tauryny kwasu obetycholowego, których aktywność farmakologiczna *in vitro* jest zbliżona do aktywności leku macierzystego. Stosunek metabolitów do związku macierzystego dla koniugatów kwasu obetycholowego glicyny i tauryny po codziennym podaniu dawki leku wynosił odpowiednio 13,8 i 12,3. Wytwarza się dodatkowy, trzeci metabolit kwasu obetycholowego, 3-glukuronid, jednak uznaje się, że jego aktywność farmakologiczna jest minimalna.

Eliminacja

Po podaniu kwasu obetycholowego znakowanego izotopem więcej niż 87% zostało wydalone z kałem. Przez nerki wydalone jest mniej niż 3%.

Proporcjonalność dawki do czasu

Po podawaniu dawek wielokrotnych 5, 10 i 25 mg raz na dobę przez 14 dni ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas obetycholowy zwiększała się proporcjonalnie do dawki. Ekspozycja koniugatów gliko- i tauro- kwasu obetycholowego oraz całkowita ilość kwasu obetycholowego zwiększała się bardziej niż proporcjonalnie do dawki.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są ograniczone. Analiza farmakokinetyki populacyjnej, opracowana z wykorzystaniem danych pochodzących od pacjentów do 65 lat wskazuje, że wiek nie powinien znacząco wpływać na klirens kwasu obetycholowego z krwiobiegu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych kwasu obetycholowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała aby płeć miała wpływ na właściwości farmakokinetyczne kwasu obetycholowego.

Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała, aby rasa miała wpływ na właściwości farmakokinetyczne kwasu obetycholowego.

Zaburzenia czynności nerek

W dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z użyciem pojedynczej dawki, w którym stosowano 25 mg kwasu obetycholowego, ekspozycja osoczowa na kwas obetycholowy i jego koniugaty zwiększyła się około 1,4- do 1,6-krotnie u osób z łagodnymi (modyfikacja diety w chorobach nerek [MDRD] $eGFR \geq 60$ i < 90 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (MDRD $eGFR \geq 30$ i < 60 ml/min/1,73 m²) oraz ciężkimi (MDRD $eGFR \geq 15$ i < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Nie uważa się, że to nieznaczne zwiększenie jest istotne klinicznie.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwas obetycholowy jest metabolizowany w wątrobie i jelitach. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas obetycholowy, jego aktywne koniugaty oraz endogenne kwasy żółciowe jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasy B i C w skali Childa-Pugha) w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ponieważ wpływ łagodnych zaburzeń czynności wątroby (klasy A w skali Childa-Pugha) na właściwości farmakokinetyczne kwasu obetycholowego jest nieistotny, nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku występowania łagodnych zaburzeń czynności wątroby.

U osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha) średnia wartość AUC dla całkowitego stężenia kwasu obetycholowego, suma stężenia kwasu obetycholowego i jego dwóch aktywnych koniugatów zwiększyła się odpowiednio 1,13-, 4- i 17-krotnie w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby po podaniu pojedynczej dawki kwasu obetycholowego 10 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na płodność, rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Doustne podawanie kwasu obetycholowego powyżej poziomu dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian, myszom, szczurom i psom w kluczowych badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych skutkowało przede wszystkim wpływem na układ wątrobowo-żółciowy. Obejmowało to zwiększenie masy wątroby, zmianę parametrów biochemicznych surowicy (AlAT, AspAT, LDH, ALP, GGT lub stężenia bilirubiny) oraz zmiany makroskopowe i mikroskopowe. Wszystkie zmiany były odwracalne po przerwaniu podawania leku i zgodne z przewidywaniami dotyczącymi działania toksycznego wymagającego zmniejszenia dawki u ludzi (ekspozycja ogólnoustrojowa przy poziomie dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian, była nawet 24-krotnie większa niż obserwowana przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. maximum recommended human dose). W ramach badania toksykologicznego prowadzonego w okresie przedporodowym i poporodowym na szczurach, tauro- koniugat kwasu obetycholowego został wykryty u młodych karmionych piersią przez samice otrzymujące kwas obetycholowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (3350) (E 1521)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (ang. high-density polyethylene, HDPE) z zakrętką polipropylenową z zabezpieczeniem przed dziećmi oraz zamknięciem indukcyjnym membraną aluminiową.

Wielkości opakowań: 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>Badanie interwencyjne 747-302:</p> <p>Opis: Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Ocaliva, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić oraz przedstawić wyniki badania 747-302, będącego potwierdzającym, randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą placebo, którego celem jest zbadanie korzyści wynikających z leczenia lekiem Ocaliva u pacjentów z PBC, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie lub nie tolerują leczenia UDCA w oparciu o ocenę klinicznych punktów końcowych.</p> <p>Uzasadnienie: zbadanie wpływu kwasu obetycholowego na wyniki kliniczne u uczestników z PBC.</p>	<p>Sprawozdanie końcowe: 2023</p>
<p>Badanie interwencyjne 747-401:</p> <p>Opis: Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Ocaliva, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić oraz przedstawić wyniki badania 747-401, będącego randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą placebo, którego celem jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz farmakokinetyki leku Ocaliva u pacjentów z PBC oraz zaburzeniami czynności wątroby o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Uzasadnienie: wyjaśnienie wątpliwości dotyczących braku danych z populacji z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby.</p>	<p>Sprawozdanie końcowe: 2023</p>

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane
kwas obetycholowy

2. ZAWARTOŚĆ [SUBSTANCJI CZYNNEJ] [SUBSTANCJI CZYNNYCH]

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg kwasu obetycholowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1139/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1139/003 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ocaliva 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane
kwas obetycholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg kwasu obetycholowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1139/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1139/003 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE 10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ocaliva 10 mg tabletki powlekane
kwas obetycholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg kwasu obetycholowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1139/002 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1139/004 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ocaliva 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ocaliva 10 mg tabletki powlekane
kwas obetycholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg kwasu obetycholowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1139/002 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1139/004 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla pacjenta

Ocaliva 5 mg tabletki powlekane Ocaliva 10 mg tabletki powlekane kwas obetycholowy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ocaliva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ocaliva
3. Jak przyjmować lek Ocaliva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ocaliva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ocaliva i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Ocaliva jest kwas obetycholowy (agonista receptora farnesoidowego X), który wspomaga czynność wątroby ograniczając wytwarzanie i odkładanie się żółci w wątrobie i tym samym łagodząc stan zapalny.

Lek ten przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych z chorobą wątroby znaną jako pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z innym lekiem – kwasem ursodeoksycholowym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ocaliva

Kiedy nie przyjmować leku Ocaliva

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas obetycholowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z marskością wątroby z objawami, takimi jak płyn w jamie brzusznej lub splątanie (zdekompensowana marskość wątroby).
- jeśli u pacjenta występuje całkowita niedrożność dróg żółciowych (wątroby, pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ocaliva należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz może czasowo przerwać lub zaprzestać podawania leku Ocaliva w przypadku pogorszenia

czynności wątroby. Przy rozpoczynaniu leczenia oraz regularnie w trakcie jego trwania lekarz będzie zlecał wykonanie badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

Podczas przyjmowania leku Ocaliva może wystąpić świąd, który może się nasilić (silne uczucie swędzenia lub swędzenie obejmujące dużą powierzchnię ciała). Lekarz może przepisać inne leki w celu leczenia świądu lub dostosować dawkę leku Ocaliva. Jeśli wystąpi ciężkie do zniesienia swędzenie, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Lek Ocaliva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu tak zwanych żywic wiążących kwasy żółciowe (cholestyraminy, kolestypolu, kolesewelamu) stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi, ponieważ mogą one zmniejszać siłę działania leku Ocaliva. Pacjenci przyjmujący którykolwiek z tych leków powinni przyjmować Ocaliva na co najmniej 4 do 6 godzin przed lub 4 do 6 godziny po przyjęciu żywic wiążących kwasy żółciowe, zachowując jak najdłuższy odstęp czasu.

Stężenie niektórych leków, takich jak teofilina (lek ułatwiający oddychanie) lub tyzanidyna (lek zmniejszający sztywność i napięcie mięśni) może ulec zwiększeniu i musi być kontrolowane przez lekarza w trakcie stosowania leku Ocaliva. Lekarz może również kontrolować parametry krzepnięcia, jeśli w trakcie stosowania leku Ocaliva pacjent przyjmuje leki, takie jak warfaryna (lek ułatwiający przepływ krwi).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania leku Ocaliva u kobiet w okresie ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Ocaliva w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Lekarz zdecyduje, czy kobieta powinna przerwać karmienie piersią czy powinna przerwać (odstąpić od) stosowanie leku Ocaliva, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Ocaliva zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Ocaliva

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ocaliva należy potwierdzić stan wątroby pacjenta. Należy potwierdzić, jeśli u pacjenta występuje pierwotne zapalenie dróg żółciowych z marskością wątroby z objawami, takimi jak płyn w jamie brzusznej lub splątanie (zdekompensowana marskość wątroby) lub jeśli u pacjenta występuje całkowita niedrożność dróg żółciowych (wątroby, pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych) (patrz punkt 2, Kiedy nie przyjmować leku Ocaliva, Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletką powlekana 5 mg raz na dobę.

Lekarz może dostosować dawkę leku zależnie od czynności wątroby lub występowania u pacjenta trudnego do tolerowania świądu.

Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 10 mg raz na dobę w oparciu o odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach. Lekarz omówi z pacjentem kwestię zmiany dawkowania.

Lek Ocaliva można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Pacjenci przyjmujący żywic wiążące kwasy żółciowe powinni przyjmować kwas obetycholowy na co najmniej 4 do 6 godzin przed lub co najmniej 4 do 6 godzin po przyjęciu żywic wiążących kwasy żółciowe (patrz punkt „Lek Ocaliva a inne leki”).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ocaliva

W razie przypadkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku mogą wystąpić działania niepożądane związane z pracą wątroby, takie jak zażółcenie skóry. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Ocaliva

Należy opuścić dawkę pominiętą i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze przyjmowania leku. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Ocaliva

Lek Ocaliva należy stosować tak długo, jak to zaleci lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli w trakcie stosowania leku wystąpi swędzenie skóry (świąd) lub swędzenie skóry się nasili. Ogólnie swędzenie skóry jest bardzo częstym działaniem niepożądanym (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób), które może wystąpić w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia lekiem Ocaliva, a jego nasilenie zwykle zmniejsza się w miarę upływu czasu.

Inne możliwe działania niepożądane to:

Bardzo częste działania niepożądane

- ból brzucha
- uczucie zmęczenia

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zaburzenia wydzielania hormonu tarczycy
- zawroty głowy
- szybkie lub nieregularne bicie serca (palpitacje serca)
- ból w jamie ustnej i gardle
- zaparcia
- swędząca, sucha i (lub) zaczerwieniona skóra (wyprysk)
- wysypka
- ból stawów
- obrzęk dłoni i stóp
- gorączka

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszano następujące działania niepożądane od czasu wprowadzenia leku Ocaliva do obrotu, jednak częstość ich występowania jest nieznaną:

- niewydolność wątroby
- zwiększenie stężenia bilirubiny (próby wątrobowe)
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka)
- bliznowacenie wątroby (marskość).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ocaliva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie butelki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ocaliva

- Substancją czynną leku jest kwas obetycholowy.
 - Ocaliva 5 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg kwasu obetycholowego.
 - Ocaliva 10 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg kwasu obetycholowego.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: Celuloza mikrokrystaliczna (E 460), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) (patrz punkt 2 „Lek Ocaliva zawiera sól”), magnezu stearynian.
 - Skład otoczki: Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany (E 1203), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol (3350) (E 1521), talk (E 553b), żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Ocaliva i co zawiera opakowanie

- Ocaliva 5 mg to żółta, okrągła tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „INT” po jednej stronie i cyfrą „5” na drugiej stronie tabletki powlekanej.
- Ocaliva 10 mg to żółta, trójkątna tabletki o wymiarach 8 mm × 7 mm z wytłoczonym napisem „INT” po jednej stronie i cyfrą „10” na drugiej stronie tabletki powlekanej.

Wielkość opakowania

1 butelka zawierająca 30 lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Abcur AB
Sverige
+45 80 82 60 22
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

Nederland

Advanz Pharma Limited
Tel: +31 800 022 93 82
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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.