

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ocaliva 5 mg potahované tablety

Ocaliva 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ocaliva 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 5 mg.

Ocaliva 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Ocaliva 5 mg potahované tablety

Žlutá, kulatá tableta o průměru 8 mm s písmeny „INT“ vyraženými na jedné straně a číslicí „5“ vyraženou na druhé straně.

Ocaliva 10 mg potahované tablety

Žlutá, trojhranná tableta o rozměrech 8 mm × 7 mm s písmeny „INT“ vyraženými na jedné straně a číslicí „10“ vyraženou na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ocaliva je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před zahájením léčby kyselinou obeticholovou musí být znám stav jater daného pacienta. Před zahájením léčby je třeba zjistit, zda pacient nemá dekompenzovanou cirhózu (třída B nebo C dle Child-Pugh) nebo u něj dříve nedošlo k dekompenzaci, protože kyselina obeticholová je u těchto pacientů kontraindikována (viz body 4.3 a 4.4).

Počáteční dávka kyseliny obeticholové je 5 mg jednou denně po dobu prvních 6 měsíců. Pacientům, u nichž hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkového bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, zvýšte maximální dávku na 10 mg jednou denně.

Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA.

Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu

Strategie kontroly zahrnují přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik.

U pacientů, kteří vykazují těžkou nesnášenlivost v důsledku pruritu, je třeba uvážit alespoň jeden z těchto postupů:

- Dávku obeticholové kyseliny lze snížit na:
 - 5 mg obden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně,
 - 5 mg jednou denně u pacientů, kteří netolerují 10 mg jednou denně.
- Dávku obeticholové kyseliny lze dočasně vysadit na dobu až 2 týdnů s následným opětovným nasazením redukované dávky.
- Aby se dosáhlo optimální odpovědi, lze dávku zvýšit na 10 mg jednou denně, pokud bude tolerována.

Lze zvážit ukončení léčby obeticholovou kyselinou u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný pruritus.

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny

Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat obeticholovou kyselinu alespoň 4 až 6 hodin před užitím pryskyřice vázající žlučové kyseliny nebo 4 až 6 hodin po užití pryskyřice nebo s co největším odstupem (viz bod 4.5).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba ji přeskočit a pokračovat následující dávkou podle normálního rozvrhu. Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradili vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Kyselina obeticholová je kontraindikována u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (tj. třída B nebo C dle Child-Pugha) nebo po předchozí dekompenzační příhodě (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Údaje ohledně starších pacientů jsou omezené. Pro starší pacienty není třeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Použití obeticholové kyseliny u pediatriké populace při léčbě PBC není relevantní.

Způsob podání

Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (tj. třída B nebo C dle Child-Pugha) nebo s předchozí dekompenzační příhodou (viz bod 4.4).
- Pacienti s úplnou obstrukcí žlučových cest.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí hepatální příhody

Při léčbě kyselinou obeticholovou byl u pacientů s PBC s kompenzovanou nebo dekompenzovanou cirhózou hlášen výskyt jaterního selhání, někdy i fatálního, nebo vedoucího k transplantaci jater.

Některé z těchto případů se vyskytly u pacientů s dekompenzovanou cirhózou léčených dávkou vyšší než doporučenou pro tuto populaci; nicméně případy dekompenzace a selhání jater byly hlášeny i u pacientů užívajících doporučené dávky.

U pacientů užívajících obeticholovou kyselinu bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly též hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí hepatální příhody byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg jednou denně (viz bod 4.9).

U všech pacientů je třeba rutinně monitorovat možnou progresi PBC včetně nežádoucích účinků postihujících játra a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba kyselinu obeticholovou vysadit. Pacienty se zvýšeným rizikem jaterní dekompenzace, včetně pacientů se zvýšenou hladinou bilirubinu, známkami portální hypertenze (např. ascites, gastroezofageální varixy, perzistentní trombocytopenie), souběžným jaterním onemocněním (např. autoimunitní hepatitida, alkoholické onemocnění jater) a/nebo závažným interkurentním onemocněním je třeba pravidelně kontrolovat, aby se zjistilo, zda nebude nutné kyselinu obeticholovou vysadit.

U pacientů s laboratorními nebo klinickými známkami jaterní dekompenzace (např. ascites, žloutenka, krvácení z varixů, jaterní encefalopatie), včetně progresu do třídy B nebo C dle Child-Pugha je třeba podávání kyseliny obeticholové trvale ukončit (viz bod 4.3).

Léčba kyselinou obeticholovou se má přerušit při vzniku závažného interkurentního onemocnění nebo klinicky významných nežádoucích účinků postihujících játra a jaterní funkce pacienta se mají monitorovat. Po vymizení potíží a v nepřítomnosti jakýchkoli laboratorních nebo klinických známek jaterní dekompenzace je třeba zvážit možná rizika a přínosy opětovného zahájení léčby kyselinou obeticholovou.

Těžký pruritus

Těžký pruritus byl hlášen u 23 % pacientů léčených v rameni s obeticholovou kyselinou 10 mg, u 19 % pacientů v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a u 7 % pacientů v rameni s placebem. Střední doba nástupu těžkého pruritu byla 11 dní u pacientů v rameni s dávkou obeticholové kyseliny 10 mg, 158 dní v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a 75 dní v rameni s placebem. Strategie kontroly zahrnují přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasné přerušování podávání (viz body 4.2 a 4.8).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na obeticholovou kyselinu

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, adsorbují a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Pokud jsou souběžně podávány pryskyřice vázající žlučové kyseliny, je třeba obeticholovou kyselinu užít alespoň 4 až 6 hodin před užitím pryskyřice vázající žlučové kyseliny nebo 4 až 6 hodin po užití pryskyřic nebo s co největším odstupem.

Účinek obeticholové kyseliny na jiné léčivé přípravky

Warfarin

Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) se snižuje po souběžném podávání warfarinu a obeticholové kyseliny. INR je třeba sledovat a dávku warfarinu případně upravit, aby se při souběžném podávání warfarinu a obeticholové kyseliny udržel INR v cílovém rozmezí.

Interakce se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem

Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným léčivým přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (např. teofylin a tizanidin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání obeticholové kyseliny těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Ocaliva v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě studií na zvířatech a zamýšlené farmakologie se nepředpokládá, že by obeticholová kyselina narušila kojení nebo růst či vývoj kojence (viz bod 5.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Ocaliva.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o fertilitě u lidí. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé účinky na fertilitu a reprodukci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ocaliva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly pruritus (63 %) a únava (22 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení byl pruritus. Pruritus se většinou vyskytl během prvního měsíce léčby a obvykle při dalším podávání přípravku po čase vymizel.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u obeticholové kyseliny jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a frekvence podle MedDRA. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s PBC

| Třída orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Není známo |
|---|----------------------------|---------------------------------|--|
| Endokrinní poruchy | | Abnormální funkce štítné žlázy | |
| Poruchy nervového systému | | Závrať | |
| Srdeční poruchy | | Palpitace | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Bolest v orofaryngeální oblasti | |
| Gastrointestinální poruchy | Bolest a diskomfort břicha | Zácpa | |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | Jaterní selhání, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, žloutenka, jaterní cirhóza |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Pruritus | Ekzém, vyrážka | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | Artralgie | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava | Periferní edém, pyrexie | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby

Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby se vyskytly u 1 % pacientů (pruritus) v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a u 11 % pacientů (pruritus a únava) v rameni s dávkou obeticholové kyseliny 10 mg.

Pruritus

Přibližně 60 % pacientů mělo pruritus v anamnéze při zařazení do studie fáze III. Pruritus vyplývající z léčby obvykle nastoupil během prvního měsíce po zahájení léčby.

V porovnání s pacienty, kteří začínali na dávce 10 mg jednou denně v rameni s obeticholovou kyselinou 10 mg, vykazovali pacienti v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny nižší výskyt pruritu (70 % vs. 56 %) a nižší míru vysazení z důvodu pruritu (10 % vs. 1 %).

Procentuální podíl pacientů, kteří vyžadovali intervenci (tj. úpravy dávkování, přerušení léčby nebo nasazení antihistaminik nebo pryskyřic vázajících žlučové kyseliny), byl 41 % v rameni s dávkou obeticholové kyseliny 10 mg, 34 % v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a 19 % v rameni s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednotlivá dávka obeticholové kyseliny, které byli vystaveni zdraví dobrovolníci, byla dávka 500 mg. Dávky 250 mg byly opakovaně podávány po 12 po sobě jdoucích dní a u některých pacientů se vyskytl pruritus a reverzibilní zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz. U pacientů s PBC, kterým byla kyselina obeticholová v klinických hodnoceních podávána v dávce 25 mg jednou denně (2,5násobek nejvyšší doporučené dávky) nebo 50 mg jednou denně (5násobek nejvyšší doporučené dávky), došlo k hepatálním nežádoucím účinkům závislým na dávce (např. ascites, vzplanutí primární biliární cholangitidy, nový nástup ikteru) a zvýšení hodnot aminotransferáz a bilirubinu (až po hodnoty více než $3 \times$ převyšující horní limit normálu [upper limit of normal, ULN]). V případě předávkování je třeba pacienty pečlivě sledovat a podle potřeby nasadit podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčba žlučníku a jater, přípravky obsahující žlučové kyseliny a jejich deriváty, ATC kód: A05AA04

Mechanismus účinku

Obeticholová kyselina je selektivní, silný agonista farnesoidního X receptoru (FXR), nukleárního receptoru ve velkém množství exprimovaného v játrech a střevech. FXR je považován za klíčový regulátor dráhy žlučových kyselin a zánětlivých, fibrotizujících a metabolických drah. Aktivací FXR se snižuje intracelulární koncentrace žlučových kyselin v hepatocytech potlačením syntézy de novo z cholesterolu a také zvýšením transportu žlučových kyselin z hepatocytů. Těmito mechanismy se omezuje celkový objem žlučových kyselin v oběhu při současné podpoře produkce žluči, a tím se snižuje expozice jater žlučovými kyselinám.

Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 12měsíční studii fáze III s paralelními skupinami (POISE) byla hodnocena bezpečnost a účinnost obeticholové kyseliny u 216 pacientů s PBC, kteří užívali UDCA po dobu nejméně po 12 měsíců (stabilní dávka ≥ 3 měsíce), nebo kteří netolerovali UDCA a neužívali ji ≥ 3 měsíce. Pacienti byli do hodnocení zařazeni, pokud u nich alkalická fosfatáza (ALP) byla vyšší nebo rovna 1,67násobku horního limitu normálu (ULN) a/nebo pokud celkový bilirubin byl vyšší než $1 \times$ ULN, ale nižší než $2 \times$ ULN. Pacienti byli randomizováni (1:1:1) a jednou denně užívali placebo, obeticholovou kyselinu 10 mg, nebo odstupňovanou dávku obeticholové kyseliny (5 mg zvýšených na 10 mg po 6 měsících v závislosti na léčebné odpovědi a snášenlivosti). Většina (93 %) pacientů byla léčena v kombinaci s UDCA a menší počet (7 %) pacientů netolerujících UDCA dostával placebo, obeticholovou kyselinu (10 mg) nebo odstupňovanou dávku obeticholové kyseliny (5 mg až 10 mg) jako monoterapii. ALP a celkový bilirubin byly vyhodnocovány jako kategorické proměnné v primárním složeném cílovém parametru i jako průběžné proměnné v průběhu času.

Populace studie byla převážně ženského pohlaví (91 %) a bílé rasy (94 %). Průměrný věk byl 56 let a většina pacientů byla mladší 65 let. Průměrné výchozí hodnoty ALP byly v rozmezí od 316 U/l do 327 U/l. Průměrné výchozí hodnoty celkového bilirubinu byly v rozmezí od 10 μ mol/l do 12 μ mol/l ve všech léčebných skupinách a 92 % pacientů bylo v normálním rozmezí.

Léčba obeticholovou kyselinou 10 mg nebo odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny (5 mg až 10 mg) vedla v porovnání s placebem ke klinicky a statisticky významnému zvýšení ($p < 0,0001$) počtu pacientů, kteří kdykoli v průběhu studie dosáhli primárního složeného cílového parametru (viz

tabulka 2). Odpovědi se projevily již za 2 týdny a závisely na dávce (obeticholová kyselina 5 mg ve srovnání s 10 mg za 6 měsíců, $p = 0,0358$).

Tabulka 2. Procentuální podíl pacientů s PBC, kteří dosáhli primárního složeného cílového parametru^a za 6 měsíců a za 12 měsíců s UDCA nebo bez UDCA^b

| | Obeticholová kyselina 10 mg^c (N = 73) | Obeticholová kyselina Odstupňovaná dávka^c (N = 70) | Placebo (N = 73) |
|---|---|--|-------------------------|
| 6. měsíc | | | |
| Reagující, n (%) | 37 (51) | 24 (34) | 5 (7) |
| Odpovídající 95 % CI | 39 %, 62 % | 23 %, 45 % | 1 %, 13 % |
| Hodnota p^d | < 0,0001 | < 0,0001 | irelevantní |
| 12. měsíc | | | |
| Reagující, n (%) | 35 (48) | 32 (46) | 7 (10) |
| Odpovídající 95 % CI | 36 %, 60 % | 34 %, 58 % | 4 %, 19 % |
| Hodnota p^d | < 0,0001 | < 0,0001 | irelevantní |
| Složky primárního cílového parametru^e | | | |
| ALP méně než 1,67násobek ULN, n (%) | 40 (55) | 33 (47) | 12 (16) |
| Snížení ALP o nejméně 15 %, n (%) | 57 (78) | 54 (77) | 21 (29) |
| Celkový bilirubin menší nebo rovný ULN ^f , n (%) | 60 (82) | 62 (89) | 57 (78) |

^a Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi definované jako ALP menší než 1,67násobek ULN, celkový bilirubin v normálním rozmezí a snížení ALP o nejméně 15 %. Chybějící hodnoty byly považovány za absenci odpovědi. K výpočtu 95 % intervalu spolehlivosti (CI) byl použit Fisherův exaktní test.

^b 16 pacientů (7 %) v hodnocení bylo netolerantních a nebyla jim souběžně podávána UDCA: 6 pacientů (8 %) v rameni obeticholové kyseliny 10 mg, 5 pacientů (7 %) v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a 5 pacientů (7 %) v rameni s placebem.

^c Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do ramen s obeticholovou kyselinou 10 mg jednou denně po celou dobu 12 měsíců hodnocení, odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny (5 mg jednou denně po dobu úvodních 6 měsíců s možností dávku zvýšit na 10 mg jednou denně na zbývajících 6 měsíců, pokud pacient toleroval obeticholovou kyselinu, ale vykazoval hodnoty ALP rovné 1,67násobku ULN nebo vyšší, celkový bilirubin převyšující ULN nebo snížení ALP o méně než 15 %), nebo placebo.

^d Odstupňovaná dávka obeticholové kyseliny a obeticholová kyselina 10 mg versus placebo. Hodnoty p jsou stanoveny pomocí Cochran–Mantel–Haenszelova testu se stratifikací podle netolerance UDCA a hodnoty ALP před léčbou vyšší než 3násobek ULN a/nebo AST vyšší než 2násobek ULN a/nebo celkový bilirubin převyšující ULN.

^e Míry odpovědi byly vypočítány na základě analýzy pozorovaných případů (tj. $[n = \text{pozorovaný reagující}]/[N = \text{populace Intention to Treat (všichni léčeni pacienti, ITT)}]$); procento pacientů s hodnotami ve 12. měsíci je 86 % u ramene s obeticholovou kyselinou 10 mg, 91 % u ramene s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a 96 % u ramene s placebem.

^f Průměrná výchozí hodnota celkového bilirubinu byla 0,65 mg/dl a byla v normálním rozmezí (tj. nižší nebo rovna ULN) u 92 % zařazených pacientů.

Průměrné snížení ALP

Průměrná snížení ALP byla hlášena již ve 2. týdnu a byla udržena do 12. měsíce u pacientů, u nichž bylo zachováno stejné dávkování po celou dobu 12 měsíců. U většiny pacientů v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny, u nichž bylo dávkování obeticholové kyseliny zvýšeno z 5 mg jednou denně na 10 mg jednou denně, bylo hlášeno další snížení ALP ve 12. měsíci.

Průměrné snížení gama glutamyltransferázy (GGT)

Průměrné snížení (95 % CI) GGT bylo o 178 (137, 219) U/l v rameni s obeticholovou kyselinou 10 mg, o 138 (102, 174) U/l v rameni s odstupňovanou dávkou obeticholové kyseliny a o 8 (-32, 48) U/l v rameni s placebem.

Monoterapie

U 51 pacientů s PBC s výchozí hodnotnou ALP rovnou 1,67násobku ULN nebo vyšší a/nebo s celkovým bilirubinem převyšujícím ULN byla vyhodnocena biochemická odpověď na obeticholovou kyselinu v monoterapii (24 pacientů užívalo obeticholovou kyselinu 10 mg jednou denně a 27 pacientů užívalo placebo) ve společné analýze dat z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 12měsíční studie fáze III (POISE) a z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 3měsíční studie. Ve 3. měsíci bylo dosaženo odpovědi pro složený cílový parametr u 9 (38 %) pacientů léčených obeticholovou kyselinou v porovnání s 1 (4 %) pacientem léčeným placebem. U pacientů léčených obeticholovou kyselinou došlo k průměrnému snížení (95 % CI) ALP o 246 (165, 327) v porovnání se zvýšením o 17 (-7, 42) U/l u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ocaliva u všech podskupin pediatrické populace u PBC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí jakékoli nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Obeticholová kyselina je absorbována při maximální plazmatické koncentraci (C_{max}) dosažené za střední dobu (t_{max}) přibližně 2 hodin. Současné podání s jídlem nezmění intenzitu absorpce obeticholové kyseliny.

Distribuce

Obeticholová kyselina a její konjugáty jsou vázány proteiny lidské plazmy z více než 99 %. Distribuční objem obeticholové kyseliny je 618 l. Distribuční objem glykoobeticholové a tauroobeticholové kyseliny nebyl stanoven.

Biotransformace

Obeticholová kyselina je v játrech konjugována s glycinem nebo taurinem a vylučována do žluči. Tyto glycinové nebo taurinové konjugáty jsou absorbovány v tenkém střevě, což vede k enterohepatální recirkulaci. Konjugáty mohou být střevní mikroflórou dekonjugovány v ileu a tračniku, což vede ke konverzi na obeticholovou kyselinu, která je reabsorbována nebo vyloučena ve stolici, což je primární cesta eliminace.

Po denním podávání obeticholové kyseliny došlo ke kumulaci glycinových a taurinových konjugátů obeticholové kyseliny, jejichž farmakologické působení je obdobné jako u původního léčiva. Poměr metabolitu k původnímu léčivu po denním podávání je 13,8 u glycinových a 12,3 u taurinových konjugátů obeticholové kyseliny. Vytváří se i třetí metabolit obeticholové kyseliny, 3-glukuronid, avšak jeho farmakologické působení se považuje za minimální.

Eliminace

Po podání radioaktivně značené obeticholové kyseliny bylo více než 87 % vyloučeno ve stolici. Méně než 3 % je vylučováno močí.

Proporcionalita dávky v čase

Při opakovaném podávání dávek 5, 10 a 25 mg jednou denně po dobu 14 dní se systémová expozice obeticholové kyseliny zvýšila proporcionálně s dávkou. Expozice glykoobeticholové a tauroobeticholové kyseliny a celkové obeticholové kyseliny se zvyšují více než proporcionálně s dávkou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje ohledně starších pacientů (≥ 65 let) jsou omezené. Z populační farmakokinetické analýzy dat pacientů do 65 let věku vyplynulo, že není předpoklad, že by věk významně ovlivňoval clearance obeticholové kyseliny z oběhu.

Pediatrická populace

S obeticholovou kyselinou nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie u pacientů mladších 18 let.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza naznačila, že pohlaví nemá vliv na farmakokinetiku obeticholové kyseliny.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza naznačila, že není předpoklad, že by rasa měla vliv na farmakokinetiku obeticholové kyseliny.

Porucha funkce ledvin

Ve specializované farmakokinetické studii s podáním jednorázové dávky 25 mg kyseliny obeticholové byly plazmatické expozice této kyseliny a jejím konjugátům u pacientů s lehkou (eGFR dle MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR dle MDRD ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) a těžkou (eGFR dle MDRD ≥ 15 a < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin přibližně 1,4–1,6násobně vyšší než u osob s normální funkcí ledvin. Tento mírný nárůst není považován za klinicky významný.

Porucha funkce jater

Obeticholová kyselina je metabolizována v játrech a střevech. Systémová expozice obeticholové kyseliny, jejích aktivních konjugátů a endogenních žlučových kyselin se zvyšuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třída B respektive C dle Childa a Pugh) v porovnání se zdravou kontrolní skupinou (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Dopad mírné poruchy funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku obeticholové kyseliny byl zanedbatelný a dávkování u pacientů s mírnou poruchou funkce jater tedy nebylo nutné upravovat.

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída A, B respektive C dle Childa a Pugh) se průměrná AUC celkové obeticholové kyseliny, tedy součtu obeticholové kyseliny

a jejich dvou aktivních konjugátů, po podání jednorázové dávky 10 mg obeticholové kyseliny zvýšila 1,13násobně, 4násobně respektive 17násobně ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxicity vzhledem k plodnosti a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Perorální podávání obeticholové kyseliny v dávce vyšší než dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku (no observed adverse effect level, NOAEL) myším, potkanům a psům v pivotních studiích toxicity při opakované dávce mělo primárně za následek účinky na játra a žlučové cesty. Patřilo mezi ně zvýšení hmotnosti jater, změny chemických parametrů séra (ALT, AST, LDH, ALP, GGT a/nebo bilirubinu) a makroskopické/mikroskopické změny. Všechny změny byly reverzibilní po ukončení podávání, odpovídají toxicitě limitující dávku u lidí a slouží ke stanovení předpokladu této toxicity (systémová expozice při dávce NOAEL byla až 24násobně vyšší než při maximální doporučené dávce pro člověka). V prenatálních a postnatálních studiích toxicity na potkanech byl konjugát taurinu a obeticholové kyseliny zjištěn u mláďat samic potkanů, kterým byla podávána obeticholová kyselina.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

Potah tablety

Částečně hydrolyzovaný poly(vinylalkohol) (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (3350) (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním hliníkovou fólií.

Velikost balení: 30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro uchovávání

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. prosince 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 15. listopadu 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis | Termín splnění |
|---|------------------------|
| <p>Intervenční studie 747-302: Popis: K prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku Ocaliva držitel rozhodnutí o registraci provede studii 747-302, konfirmační dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou multicentrickou studii zkoumající klinický přínos léčby přípravkem Ocaliva u pacientů s PBC bez odezvy na léčbu UDCA nebo netolerujících UDCA založenou na klinických cílových parametrech, a předloží výsledky této studie. Odůvodnění: k vyhodnocení účinku obeticholové kyseliny na klinické výsledky u pacientů s PBC</p> | Závěrečná zpráva: 2023 |
| <p>Intervenční studie 747-401: Popis: K prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku Ocaliva držitel rozhodnutí o registraci provede studii 747-401, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii k vyhodnocení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky přípravku Ocaliva u pacientů s PBC a středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, a předloží výsledky této studie. Odůvodnění: k vyřešení nejistoty v souvislosti s nedostatkem údajů u populace s pokročilejším onemocněním jater</p> | Závěrečná zpráva: 2023 |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ocaliva 5 mg potahované tablety
acidum obeticholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1139/001 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1139/003 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ocaliva 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ocaliva 5 mg potahované tablety
acidum obeticholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1139/001 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1139/003 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ocaliva 10 mg potahované tablety
acidum obeticholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1139/002 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1139/004 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ocaliva 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU 10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ocaliva 10 mg potahované tablety
acidum obeticholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1139/002 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1139/004 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Ocaliva 5 mg potahované tablety Ocaliva 10 mg potahované tablety acidum obeticholicum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ocaliva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ocaliva užívat
3. Jak se přípravek Ocaliva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ocaliva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ocaliva a k čemu se používá

Přípravek Ocaliva obsahuje léčivou látku kyselinu obeticholovou (agonista farnesoidního X receptoru), která pomáhá zlepšit funkci Vašich jater tím, že snižuje tvorbu a hromadění žluči v játrech a snižuje zánět.

Tento přípravek se používá k léčbě dospělých pacientů s jaterní chorobou nazývanou primární biliární cholangitida a to buď samostatně, nebo společně s jiným léčivem, kyselinou ursodeoxycholovou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ocaliva užívat

Neužívejte přípravek Ocaliva

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu obeticholovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte primární biliární cholangitidu s cirhózou jater, která se projevuje například přítomností tekutiny v břiše nebo zmateností (tzv. dekompenzovanou jaterní cirhózu).
- jestliže máte zcela neprůchodné žlučové cesty (játra, žlučník a žlučovody).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ocaliva se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se funkce Vašich jater zhorší, lékař možná bude muset léčbu přípravkem Ocaliva přerušit nebo ukončit. Váš lékař bude od počátku léčby prostřednictvím krevních testů pravidelně sledovat stav Vašich jater.

Při užívání přípravku Ocaliva se může vyskytnout svědění, někdy i silné (intenzivní nebo na velké

části těla). Lékař může na svědění předepsat další léky nebo upravit dávku přípravku Ocaliva. Jestliže se u Vás projeví těžko snesitelné svědění, informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se u dětí a dospívajících nepoužívá.

Další léčivé přípravky a přípravek Ocaliva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména svého lékaře informujte, pokud užíváte tzv. pryskyřice vázající žlučové kyseliny (cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam), které se používají ke snížení hladin cholesterolu v krvi, protože ty mohou snížit účinek přípravku Ocaliva. Pokud některý z těchto přípravků užíváte, užíjte přípravek Ocaliva alespoň 4 až 6 hodin před užitím pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo 4 až 6 hodin po užití těchto pryskyřic; snažte se o co největší časový odstup.

Během užívání přípravku Ocaliva může dojít ke zvýšení hladin některých léčivých přípravků, jako je např. teofylin (přípravek na podporu dýchání) nebo tizanidin (lék uvolňující ztuhlost a stažení svalů), a Váš lékař je musí sledovat. Pokud spolu s přípravkem Ocaliva užíváte přípravky, jako je warfarin (přípravek na ředění krve), bude u Vás lékař možná muset častěji sledovat srážlivost krve.

Těhotenství

S použitím přípravku Ocaliva v těhotenství nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Ocaliva byste v těhotenství z preventivních důvodů neměla užívat.

Kojení

Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro Vás Váš lékař rozhodne, zda byste měla přerušit kojení nebo zda ukončit/přerušit podávání přípravku Ocaliva.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Ocaliva obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ocaliva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Ocaliva musí být znám stav funkce Vašich jater. Toto je třeba zjistit, pokud máte primární biliární cholangitidu s jaterní cirhózou, která se projevuje například přítomností tekutiny v břiše nebo zmateností (tzv. dekompenzovaná jaterní cirhóza) nebo pokud došlo k úplnému zablokování žlučových cest (játra, žlučník a žlučovody). (viz bod 2, Neužívejte přípravek Ocaliva, Upozornění a opatření.)

Doporučená počáteční dávka je jedna 5 mg potahovaná tableta podávaná ústy jednou denně.

Váš lékař může dávku upravit podle funkce jater nebo při těžko snesitelném svědění.

V závislosti na tom, jak Váš organismus bude na léčbu reagovat, Váš lékař může po 6 měsících dávku navýšit na 10 mg jednou denně. Lékař s Vámi probere jakoukoli změnu dávkování.

Přípravek Ocaliva můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Pokud užíváte pryskyřice vázající žlučové

kyseliny, užíjte přípravek Ocaliva alespoň 4 až 6 hodin před jejich užitím nebo 4 až 6 hodin po užití těchto pryskyřic (viz bod Další léčivé přípravky a přípravek Ocaliva).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ocaliva, než jste měl(a)

Pokud nedopatřením užijete příliš mnoho tablet, může se u Vás vyskytnout svědění nebo nežádoucí účinky související s funkcí jater, jako je např. zežloutnutí pokožky. Okamžitě se obraťte o radu na lékaře nebo jděte do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ocaliva

Vynechejte zapomenutou dávku a následující dávku užíjte v době, kdy byste ji užil(a) normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ocaliva

Přípravek Ocaliva byste měl(a) užívat tak dlouho, jak stanoví Váš lékař. Nepřestávejte přípravek užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás během užívání tohoto přípravku vyskytne svědění kůže (pruritus) nebo se zhorší. Svědění pokožky je obecně velmi častý nežádoucí účinek (může se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10), který se dostavuje během prvního měsíce po zahájení léčby přípravkem Ocaliva a v průběhu času se obvykle zmírňuje.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

- bolest žaludku
- pocit únavy

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10)

- nevyrovnanost hormonu štítné žlázy
- závrať
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (palpitace)
- bolest v ústech a krku
- zácpa
- svědící, suchá nebo zarudlá kůže (ekzém)
- vyrážka
- bolest kloubů
- otoky rukou a nohou
- horečka

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Po uvedení přípravku Ocaliva na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky, četnost jejich výskytu však není známa:

- selhání jater
- zvýšení hladiny bilirubinu (jaterní testy z krve)
- zežloutnutí očního bělma nebo pokožky (žloutenka)
- zjizvení jater (cirhóza)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ocaliva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvi za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ocaliva obsahuje

- Léčivou látkou je acidum obeticholicum (kyselina obeticholová).
 - Ocaliva 5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 5 mg.
 - Ocaliva 10 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum obeticholicum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádro tablety: Mikrokrystalická celulóza (E 460), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz bod 2 „Přípravek Ocaliva obsahuje sodík“), magnesium-stearát.
 - Potahová vrstva: částečně hydrolyzovaný poly(vinylalkohol) (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (3350) (E 1521), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Ocaliva vypadá a co obsahuje toto balení

- Ocaliva 5 mg je žlutá, kulatá potahovaná tableta velikosti 8 mm s písmeny „INT“ na jedné straně a číslicí „5“ na druhé straně potahované tablety.
- Ocaliva 10 mg je žlutá, trojúhelníková potahovaná tableta s rozměry 8 mm × 7 mm s písmeny „INT“ na jedné straně a číslicí „10“ na druhé straně potahované tablety.

Velikosti balení

1 lahvička s 30 nebo 100 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Malta
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

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

Latvija

Advanz Pharma Limited

Tel: +32 28088620

medicalinformation@advanzpharma.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Advanz Pharma Limited

Ireland

Tel: +353 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.