

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, redondo, de 8 mm, com “INT” gravado numa das faces e “5” gravado na outra face.

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, triangular, de 7,6 mm X 7,4 mm, com “INT” gravado numa das faces e “10” gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

OCALIVA está indicado para o tratamento da colangite biliar primária (também denominada cirrose biliar primária) em combinação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA ou como monoterapia em adultos intolerantes ao UDCA.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial é de 5 mg uma vez por dia.

Com base numa avaliação da tolerabilidade após 6 meses, a dose deve ser aumentada para 10 mg uma vez por dia para se obter a resposta ideal.

Em doentes medicados com o ácido obeticólico, não é necessário ajustar a dose de UDCA administrado concomitantemente.

Controlo e ajuste da dose em caso de prurido grave

As estratégias de controlo incluem a adição de resinas sequestradoras de ácidos biliares ou anti-histamínicos.

No caso de doentes que apresentem intolerabilidade grave devido ao prurido, deverá considerar-se uma das seguintes opções:

- Reduzir a posologia do ácido obeticólico para:
 - 5 mg em dias alternados para doentes intolerantes a 5 mg uma vez por dia
 - 5 mg uma vez por dia para doentes intolerantes a 10 mg uma vez por dia
- Interromper temporariamente a administração de ácido obeticólico durante um período até 2 semanas seguido pelo reinício numa posologia reduzida.
- Continuar a aumentar a posologia para 10 mg uma vez por dia, conforme tolerado, para obter a resposta ideal.
- Considerar a interrupção do tratamento com ácido obeticólico em doentes que continuem a apresentar prurido intolerável persistente.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Os dados existentes em doentes idosos são limitados. Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Os dados existentes em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado são limitados, não existindo dados para casos de compromisso renal grave. Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Os dados existentes em doentes com compromisso hepático moderado a grave são limitados. A posologia inicial recomendada para compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) e grave (Classe C de Child-Pugh) é de 5 mg uma vez por semana. Se uma redução adequada da fosfatase alcalina e/ou da bilirrubina total não tiver sido conseguida após 3 meses de OCALIVA 5 mg uma vez por semana e se o doente estiver a tolerar o medicamento, deverá aumentar-se a dose de OCALIVA para 5 mg duas vezes por semana (pelo menos com três dias de intervalo entre doses) e posteriormente para 10 mg duas vezes por semana (pelo menos com três dias de intervalo entre doses), dependendo da resposta e da tolerabilidade. Não é necessário ajuste da dose em casos de compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante do ácido obeticólico na população pediátrica no tratamento da colangite biliar primária (CBP).

Modo de administração

O comprimido deve ser tomado por via oral com ou sem alimentos.

No caso de doentes que estejam a tomar resinas sequestradoras de ácidos biliares, o ácido obeticólico deve ser administrado pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois de tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares ou com o maior intervalo possível) (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Obstrução biliar total.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos adversos relacionados com o fígado

Foram observados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) em doentes medicados com o ácido obeticólico. Foram igualmente observados sinais e

sintomas clínicos de descompensação hepática. Estes acontecimentos ocorreram logo no primeiro mês de tratamento. Acontecimentos adversos relacionados com o fígado foram observados principalmente com doses superiores à dose máxima recomendada de 10 mg uma vez por dia (ver secção 4.9). Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento com OCALIVA em relação a aumentos nos testes de bioquímica hepática e ao desenvolvimento de acontecimentos adversos relacionados com o fígado. São necessários ajustes da posologia em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 5.2).

Prurido grave

Foi notificado prurido grave em 23% dos doentes tratados no grupo de OCALIVA 10 mg, em 19% dos doentes no grupo de titulação da dose de OCALIVA e em 7% dos doentes nos grupos de placebo. A mediana do tempo até ao início de prurido grave foi de 11, 158 e 75 dias nos grupos de doentes medicados com OCALIVA 10 mg, titulação da dose de OCALIVA e placebo, respetivamente. As estratégias de controlo incluem a adição de resinas sequestradoras de ácidos biliares ou de anti-histamínicos, redução da dose, redução da frequência de administração e/ou interrupção temporária da dose (ver secções 4.2 e 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que são afetados pelo ácido obeticólico

Varfarina

A razão normalizada internacional (INR) diminui após a coadministração de varfarina e ácido obeticólico. A INR deve ser monitorizada e a dose de varfarina ajustada, se necessário, para manter o intervalo de INR pretendido aquando da coadministração de ácido obeticólico e varfarina.

Interação com substratos da CYP1A2 com índice terapêutico estreito

O ácido obeticólico pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos da CYP1A2. Recomenda-se a monitorização terapêutica dos substratos da CYP1A2 com índice terapêutico estreito (p. ex., teofilina e tizanidina).

Medicamentos que afetam o ácido obeticólico

Resinas sequestradoras de ácidos biliares

As resinas sequestradoras de ácidos biliares, como a colestiramina, o colestipol ou o colesevelam adsorvem e reduzem a absorção de ácidos biliares e podem reduzir a eficácia do ácido obeticólico. Quando são administradas concomitantemente resinas sequestradoras de ácidos biliares, o ácido obeticólico deve ser tomado pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois (de tomar uma resina sequestradora de ácidos biliares ou com o maior intervalo possível).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do ácido obeticólico em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de ácido obeticólico durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o ácido obeticólico é excretado no leite humano. Com base em estudos realizados em animais e na farmacologia pretendida, não se prevê que o ácido obeticólico interfira com a amamentação nem com o crescimento ou desenvolvimento de uma criança lactente. A decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ácido obeticólico tem de ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos sobre a fertilidade ou a reprodução (ver seção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do ácido obeticólico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram prurido (63%) e fadiga (22%). As reações adversas que levaram à interrupção do tratamento foram de 1% no grupo de titulação da dose de OCALIVA e de 11% no grupo de OCALIVA 10. A reação adversa que mais frequentemente levou à interrupção foi o prurido. A maioria dos casos de prurido ocorreu no primeiro mês de tratamento e teve tendência a desaparecer ao longo do tempo com a continuação da administração do fármaco.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas com OCALIVA no estudo clínico de fase III encontram-se listadas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência da MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência das reações adversas em doentes com CBF*

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente
Doenças endócrinas		Anomalia do funcionamento da tireoide
Doenças do sistema nervoso		Tonturas
Cardiopatias		Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Dor e desconforto abdominal	Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Eczema, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Edema periférico, pirexia

* Reações adversas são definidas como acontecimentos que ocorrem numa frequência igual ou superior a 5% dos doentes no grupo de tratamento com ácido obeticólico e numa incidência igual ou superior a 1% mais do que no grupo de tratamento do placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Prurido

Aproximadamente 60% dos doentes tinham antecedentes de prurido no momento da inclusão no estudo de Fase III. O prurido resultante do tratamento começou em geral no primeiro mês após o início do tratamento.

Em relação aos doentes que começaram com 10 mg uma vez por dia no grupo de OCALIVA 10 mg, os doentes no grupo de titulação da dose de OCALIVA apresentaram uma menor incidência de

prurido (70% e 56%, respetivamente) e uma taxa de interrupção devido ao prurido mais baixa (10% e 1%, respetivamente).

As percentagens de doentes que necessitaram de intervenções (ou seja, ajustes da posologia, interrupções do tratamento ou início de anti-histamínicos ou resinas sequestradoras de ácidos biliares) foram de 41% no grupo de OCALIVA 10 mg, 34% no grupo de titulação da dose de OCALIVA e de 19% no grupo de placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A exposição de dose única mais elevada ao ácido obeticólico em voluntários saudáveis foi numa dose de 500 mg. Foram administradas doses repetidas de 250 mg durante 12 dias consecutivos, tendo alguns indivíduos apresentado prurido e aumentos reversíveis das transaminases hepáticas. Em doentes com CBP medicados com OCALIVA 25 mg uma vez por dia (2,5 vezes a dosagem mais elevada recomendada) ou 50 mg uma vez por dia (5 vezes a dosagem mais elevada recomendada), foi notificado um aumento dependente da dose na incidência de reações adversas relacionadas com o fígado (p. ex., ascites, exacerbação de colangite biliar primária, novo aparecimento de icterícia) e aumentos das transaminases e da bilirrubina (até mais de 3 vezes o limite superior do valor normal [LSN]). Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente observados, devendo ser administrados cuidados de suporte, conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações de ácidos biliares, código ATC: A05AA04

Mecanismo de ação

O ácido obeticólico é um agonista seletivo e potente do recetor farnesoide X (FXR), um recetor nuclear com expressão elevada no fígado e no intestino. Pensa-se que o FXR é um importante regulador das vias inflamatória, fibrótica e metabólica dos ácidos biliares. A ativação do FXR diminui as concentrações intracelulares de ácidos biliares nos hepatócitos mediante a supressão da síntese *de novo* a partir do colesterol, assim como pelo aumento do transporte dos ácidos biliares para fora dos hepatócitos. Estes mecanismos limitam a dimensão global da acumulação de ácidos biliares em circulação enquanto promovem a colerese, reduzindo, assim, a exposição hepática aos ácidos biliares.

Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de fase III, aleatorizado, em regime de dupla ocultação, controlado por placebo e de grupos paralelos, com a duração de 12 meses (POISE) avaliou a segurança e a eficácia de OCALIVA em 216 doentes com CBP medicados com UDCA durante pelo menos 12 meses (dose estável durante ≥ 3 meses) ou que não conseguiam tolerar o UDCA e não o receberam durante ≥ 3 meses. Os doentes eram incluídos no ensaio se a fosfatase alcalina (ALP) apresentasse um valor igual ou superior a 1,67 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e/ou se a bilirrubina total apresentasse um valor superior a 1 x LSN mas inferior a 2 x LSN. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber placebo uma vez por dia, OCALIVA 10 mg ou titulação da dose de OCALIVA (5 mg aumentados para 10 mg ao fim de 6 meses dependendo da resposta terapêutica/tolerabilidade). A maioria (93%) dos doentes recebeu tratamento em combinação com UDCA; houve um número reduzido de doentes (7%) que não conseguiu tolerar o UDCA e recebeu placebo, OCALIVA (10 mg) ou titulação da dose de OCALIVA (5 mg para 10 mg) em monoterapia. A ALP e a bilirrubina total foram avaliadas como

variáveis de categorias no parâmetro de avaliação composto primário, bem como variáveis contínuas ao longo do tempo.

A população do estudo foi predominantemente feminina (91%) e de raça caucasiana (94%). A idade média foi de 56 anos, tendo a maioria dos doentes menos de 65 anos de idade. Os valores médios da ALP no início do estudo variaram entre 316 U/l e 327 U/l. Os valores médios da bilirrubina total no início do estudo variaram entre 10 µmol/l e 12 µmol/l em todos os grupos de tratamento, com 92% dos doentes dentro do intervalo normal.

O tratamento com OCALIVA 10 mg ou titulação da dose de OCALIVA (5 mg para 10 mg) resultou em aumentos clínica e estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) em relação ao placebo no número de doentes que alcançaram o parâmetro de avaliação composto primário em todos os momentos de avaliação do estudo (ver Tabela 2). As respostas ocorreram logo ao fim de 2 semanas e foram dependentes da dose (OCALIVA 5 mg em comparação com 10 mg aos 6 meses, $p = 0,0358$).

Tabela 2. Percentagem de doentes com CBP que alcançaram o parâmetro de avaliação composto primário^a no mês 6 e mês 12 com ou sem UDCA^b

			Placebo (N = 73)
	OCALIVA 10 mg ^c (N = 73)	OCALIVA Titulação ^c (N = 70)	
Mês 6			
Doentes que responderam ao tratamento, n (%) IC de 95% correspondente	37 (51) 39%; 62%	24 (34) 23%; 45%	5 (7) 1%; 13%
Valor p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Mês 12			
Doentes que responderam ao tratamento, n (%) IC de 95% correspondente	35 (48) 36%; 60%	32 (46) 34%; 58%	7 (10) 4%; 19%
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	NA
Componentes do parâmetro de avaliação primário^e			
ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Diminuição na ALP de pelo menos 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total inferior ou igual a 1 vez LSN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Percentagem de indivíduos que obteve uma resposta definida como um valor de ALP inferior a 1,67 vezes o LSN, bilirrubina total dentro do intervalo normal e uma diminuição de ALP de pelo menos 15%. Os valores em falta foram considerados como não-resposta. Foi utilizado o teste exato de Fisher para calcular os intervalos de confiança (IC) de 95%.

^b No ensaio identificaram-se 16 doentes (7%) que foram intolerantes e não receberam UDCA concomitantemente: 6 doentes (8%) no grupo de OCALIVA 10 mg, 5 doentes (7%) no grupo de titulação da dose de OCALIVA e 5 doentes (7%) no grupo de placebo.

^c Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber OCALIVA 10 mg uma vez por dia durante todos os 12 meses do ensaio ou titulação da dose de OCALIVA (5 mg uma vez por dia durante os primeiros 6 meses com a opção de aumentar para 10 mg uma vez por dia nos últimos 6 meses se o doente tiver tolerado OCALIVA, mas tiver tido um valor de ALP 1,67 vezes igual ou superior ao LSN e/ou bilirrubina total acima do LSN ou inferior a 15% de redução da ALP) ou placebo.

^d Titulação da dose de OCAVIVA e OCAVIVA 10 mg versus placebo. Os valores “p” foram obtidos utilizando o teste de associação geral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por intolerância ao UDCA e ALP pré-tratamento superior a 3 vezes ULN e/ou AST superior a 2 vezes ULN e/ou bilirrubina total superior a ULN.

^e As taxas de resposta foram calculadas com base na análise do caso observado (ou seja, $[n = \text{doentes observados que responderam}]/[N = \text{população com intenção de tratar} - \text{ITT}]$); percentagem de doentes com valores de 86%, 91% e 96% no mês 12 para os grupos de OCAVIVA 10 mg, de titulação da dose de OCAVIVA e de placebo, respetivamente.

^f O valor médio da bilirrubina total no início do estudo foi de 0,65 mg/dl e situava-se dentro do intervalo normal (ou seja, inferior ou igual ao LSN) em 92% dos doentes participantes no estudo.

Redução média da ALP

As reduções médias da ALP foram observadas logo na Semana 2 e mantiveram-se até ao Mês 12 em doentes que foram mantidos com a mesma posologia ao longo dos 12 meses. No caso dos doentes no grupo de titulação da dose de OCAVIVA cuja posologia de OCAVIVA foi aumentada de 5 mg uma vez por dia para 10 mg uma vez por dia, foram observadas reduções adicionais da ALP no Mês 12 na maioria dos doentes.

Redução média da gamaglutamil transferase (GGT)

A redução média (IC de 95%) na GGT foi de 178 (137, 219) U/l no grupo de OCAVIVA 10 mg, de 138 (102, 174) U/l no grupo de titulação da dose de OCAVIVA e de 8 (-48, 32) U/l no grupo de placebo.

Monoterapia

Cinquenta e um doentes com CBP com valor de ALP no início do estudo 1,67 vezes igual ou superior ao LSN e/ou bilirrubina total superior ao LSN foram avaliados para uma resposta bioquímica ao OCAVIVA em monoterapia (24 doentes receberam OCAVIVA 10 mg uma vez por dia e 27 doentes receberam placebo) numa análise de dados agrupados provenientes de um estudo de fase III aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo (POISE) com a duração de 12 meses e de um estudo aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo com a duração de 3 meses. No mês 3, 9 (38%) doentes tratados com OCAVIVA obtiveram resposta ao parâmetro de avaliação composto em comparação com 1 (4%) doente tratado com placebo. A redução média (IC de 95%) da ALP nos doentes tratados com OCAVIVA foi de 246 (165, 327) U/l em comparação com um aumento de 17 (-7, 42) U/l nos doentes tratados com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ácido obeticólico em todos os subgrupos da população pediátrica na CBP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ácido obeticólico é absorvido com concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) num tempo mediano ($t_{\text{máx}}$) de aproximadamente 2 horas. A coadministração com alimentos não altera a extensão da absorção do ácido obeticólico.

Distribuição

A ligação de proteínas plasmáticas humanas ao ácido obeticólico e seus conjugados é superior a 99%. O volume de distribuição do ácido obeticólico é de 618 l. Os volumes de distribuição do ácido glico- e tauro-obeticólico ainda não foram determinados.

Biotransformação

O ácido obeticólico é conjugado com a glicina ou a taurina no fígado e excretado pela bÍlis. Estes conjugados do ácido obeticólico com glicina e taurina são absorvidos no intestino delgado levando à recirculação entero-hepática. Os conjugados podem ser separados no íleo e no cólon pela microbiota intestinal, resultando na conversão em ácido obeticólico que pode ser reabsorvido ou excretado nas fezes, a principal via de eliminação.

Após a administração diária de ácido obeticólico, verificou-se uma acumulação dos conjugados de ácido obeticólico com glicina e taurina que têm atividades farmacológicas *in vitro* similares ao fármaco original. As razões entre os metabolitos e o composto original dos conjugados do ácido obeticólico com glicina e taurina foram de 13,8 e 12,3, respetivamente, após administração diária. Forma-se um terceiro metabolito do ácido obeticólico, o 3-glucuronido, que se considera ter uma atividade farmacológica mínima.

Eliminação

Após a administração do ácido obeticólico radiomarcado, mais de 87% é excretado nas fezes. A excreção urinária é inferior a 3%.

Proporcionalidade entre dose/tempo

Após a administração de múltiplas doses de 5 mg, 10 mg e 25 mg uma vez por dia durante 14 dias, as exposições sistémicas ao ácido obeticólico aumentam proporcionalmente à dose. As exposições do ácido glico- e tauro-obeticólico e do ácido obeticólico total aumentam mais do que proporcionalmente à dose.

Populações especiais

Idosos

Os dados farmacocinéticos em doentes idosos (≥ 65 anos) são limitados. A análise farmacocinética da população, desenvolvida utilizando dados de doentes até aos 65 anos, indicou que não se espera que a idade influencie significativamente a depuração do ácido obeticólico da circulação.

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com ácido obeticólico em doentes com menos de 18 anos de idade.

Sexo

A análise farmacocinética da população indicou que o sexo não influencia a farmacocinética do ácido obeticólico.

Raça

A análise farmacocinética da população indicou que não é previsível que a raça influencie a farmacocinética do ácido obeticólico.

Compromisso renal

O ácido obeticólico tem uma eliminação renal mínima, sendo menos de 3% da dose recuperada na urina. Com base na análise farmacocinética da população, a função renal não teve um efeito significativo na farmacocinética do ácido obeticólico.

Compromisso hepático

O ácido obeticólico é metabolizado no fígado e nos intestinos. A exposição sistémica ao ácido obeticólico, aos respetivos conjugados ativos e aos ácidos biliares endógenos aumenta em doentes com compromisso hepático moderado e grave em comparação com controlos saudáveis. Por conseguinte, é recomendado um regime posológico modificado para doentes com compromisso hepático moderado ou grave para que se alcancem níveis de exposição plasmática similares aos de doentes sem compromisso hepático. (ver secção 4.2).

O impacto do compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) na farmacocinética do ácido obeticólico foi negligenciável, pelo que não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (Classe A, B e C de Child-Pugh, respetivamente), a AUC média do ácido obeticólico total, a soma do ácido obeticólico e dos seus dois conjugados ativos aumentou 1,13; 4 e 17 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal após a administração de uma dose única de 10 mg de ácido obeticólico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a fertilidade, reprodutiva e para o desenvolvimento.

A administração oral do ácido obeticólico acima do NOAEL em murganhos, ratos e cães nos principais estudos de toxicidade de doses repetidas resultou principalmente em efeitos no sistema hepatobiliar. Estes efeitos incluíram aumento do peso do fígado, alterações nos parâmetros químicos séricos (ALT, AST, LDH, ALP, GGT e/ou bilirrubina) e alterações macroscópicas/microscópicas. Todas as alterações foram reversíveis após descontinuação da administração do fármaco e são consistentes com e preveem a toxicidade limitada pela dose no ser humano (a exposição sistémica ao NOAEL foi até 24 vezes superior à observada na dose máxima recomendada para o ser humano). Num estudo de toxicidade pré e pós-natal realizado em ratos, o conjugado tauro do ácido obeticólico foi encontrado em crias alimentadas por mães medicadas com ácido obeticólico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Glicolato de amido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

Revestimento

Álcool poli(vinílico), parcialmente hidrolisado (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno de segurança para crianças e selo de inviolabilidade de película de alumínio.

Apresentação: 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1139/001

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1139/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, e no sítio da internet do(a) {nome da agência (*link*)}>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável pela libertação do lote

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Estudo intervencional 747-302:</p> <p>Descrição: para confirmar a eficácia e a segurança de OCALIVA, o titular da AIM deve realizar o estudo 747-302, e apresentar os seus resultados, um estudo de confirmação multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo que investiga os benefícios clínicos associados ao tratamento com OCALIVA em doentes com CBP que não respondam ou sejam intolerantes ao tratamento com UDCA com base nos parâmetros de avaliação clínica.</p> <p>Fundamentos: investigar o efeito do ácido obeticólico nos resultados clínicos em indivíduos com CBP.</p>	Relatório final: 2023
<p>Estudo intervencional 747-401:</p> <p>Descrição: para confirmar a eficácia e a segurança de OCALIVA, o titular da AIM deve realizar o estudo 747-401, e apresentar os seus resultados, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo que avalia a eficácia, a segurança e a farmacocinética de OCALIVA em doentes com CBP e compromisso hepático moderado a grave.</p> <p>Fundamentos: investigar as incertezas relacionadas com a falta de dados numa população com doença hepática em estado mais avançado.</p>	Relatório final: 2020

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

OCALIVA 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

OCALIVA 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1139/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO 10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

OICALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película
ácido obeticólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/ 1/16/1139/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película **OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película**

ácido obeticólico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é OCALIVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar OCALIVA
3. Como tomar OCALIVA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar OCALIVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é OCALIVA e para que é utilizado

OCALIVA contém a substância ativa ácido obeticólico (agonista do recetor farnesoide X), que ajuda a melhorar a forma como o seu fígado funciona, através da redução da produção e da acumulação de bÍlis no fígado e também redução da inflamação.

Este medicamento é utilizado para tratar doentes adultos com um tipo de doença do fígado conhecida como colangite biliar primária (também designada por cirrose biliar primária), quer isoladamente quer em combinação com outro medicamento, o ácido ursodesoxicólico.

2. O que precisa de saber antes de tomar OCALIVA

Não tome OCALIVA:

- se tem alergia ao ácido obeticólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma obstrução completa do trato biliar (fígado, vesícula biliar e canais biliares).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar OCALIVA.

Se tiver comichão difícil de tolerar, fale com o seu médico.

O seu médico realizará análises sanguíneas para monitorizar a saúde do seu fígado quando iniciar o tratamento e regularmente daí em diante.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não está indicado para utilização em crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e OCALIVA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar as denominadas resinas sequestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam), utilizadas para baixar os níveis de colesterol no sangue, uma vez que poderão diminuir o efeito de OCALIVA. Se tomar algum destes medicamentos, tome OCALIVA pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois de tomar a resina sequestradora de ácidos biliares, espaçando o máximo de tempo possível.

Os níveis de alguns medicamentos, como a teofilina (um medicamento para ajudar a respirar) podem aumentar, pelo que poderá ser necessário o seu médico monitorizá-los enquanto toma OCALIVA. O seu médico pode necessitar de monitorizar quão bem o seu sangue coagula quando toma medicamentos como a varfarina (um medicamento para ajudar a circulação sanguínea) com OCALIVA.

Gravidez e amamentação

Existe pouca informação acerca dos efeitos de OCALIVA na gravidez. Como medida de precaução, não deverá tomar OCALIVA se está grávida ou a amamentar.

Não se sabe se este medicamento passa para o leite humano. O seu médico decidirá se deve interromper a amamentação ou interromper/abster-se de tomar OCALIVA, tendo em conta os benefícios da amamentação para o bebé e os benefícios do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nulo ou desprezável.

3. Como tomar OCALIVA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de 5 mg uma vez por dia, por via oral.

Dependendo da resposta do seu corpo após 6 meses, o seu médico poderá aumentar a sua dose para 10 mg uma vez por dia. O seu médico falará consigo sobre qualquer alteração da dose.

Pode tomar OCALIVA com ou sem alimentos. Se tomar resinas sequestradoras de ácidos biliares, tome este medicamento pelo menos 4 a 6 horas antes ou 4 a 6 horas depois da resina sequestradora de ácidos biliares (ver secção “Outros medicamentos e OCALIVA”).

Se tomar mais OCALIVA do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, poderá sentir efeitos secundários relacionados com o fígado, como amarelecimento da pele. Contacte imediatamente um médico ou vá a um hospital para obter aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar OCALIVA

Ignore a dose de que se esqueceu e tome a dose seguinte como habitualmente o faria. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar OCALIVA

Deverá continuar a tomar OCALIVA enquanto o seu médico lhe disser. Não deixe de tomar o medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver comichão na pele (prurido) ou um aumento da intensidade da comichão enquanto estiver a tomar este medicamento. Em geral, a comichão na pele é um efeito secundário muito frequente que começa no primeiro mês após o início do tratamento com OCALIVA e a intensidade diminui ao longo do tempo.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor no estômago
- sensação de cansaço

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- irregularidades das hormonas da tiroide
- tonturas
- batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações)
- dor na boca e na garganta
- obstipação
- pele seca, vermelhidão da pele (eczema)
- erupção na pele
- dores nas articulações
- inchaço das mãos e pés
- febre

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar OCALIVA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de OCALIVA

A substância ativa é o ácido obeticólico.

OCALIVA 5 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ácido obeticólico.

OCALIVA 10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ácido obeticólico.

- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), glicolato de amido sódico (Tipo A), estearato de magnésio.
 - Película de revestimento: álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de OCALIVA e conteúdo da embalagem

- OCALIVA 5 mg é um comprimido revestido por película amarelo, redondo, com “INT” numa das faces e “5” na outra face do comprimido revestido por película.
- OCALIVA 10 mg é um comprimido revestido por película amarelo, triangular, com “INT” numa das faces e “10” na outra face do comprimido revestido por película.

Apresentação

1 frasco com 30 comprimidos revestidos por película

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
London, N1C 4AG
Reino Unido

Fabricante

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Netherland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: + 31 207 139 216

Lietuva

Intercept Pharma Ltd.
Jungtinė Karalystė
Tel.: + 44 330 100 3694

България

Intercept Pharma Ltd.
Великобритания (Обединено кралство)
Тел: + 44 330 100 3694

Luxembourg/Luxemburg

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel.: +31 207 139 216

Česká republika

Intercept Pharma Ltd.
Velká Británie
Tel.: + 420 388 880 081

Magyarország

Intercept Pharma Ltd.
Egyesült Királyság
Tel.: + 44 330 100 3694

Danmark

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: + 45 78 79 31 18

Deutschland

Intercept Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 30 80 767 5

Eesti

Intercept Pharma Ltd.
Ühendkuningriik
Tel: + 44 330 100 3694

Ελλάδα

Intercept Pharma Ltd.
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 330 100 3694

España

Intercept Pharma Spain S.L.U.
Tel: + 34 914 194 970

France

Intercept Pharma France SAS
Tél: + 33 176 701 049

Hrvatska

Intercept Pharma Ltd.
Ujedinjeno Kraljevstvo
Tel: + 385 177 76 330

Ireland

Intercept Pharma UK & Ireland Ltd.
United Kingdom
Tel: + 353 144 75 196

Ísland

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmörk
Tlf: + 45 78 79 31 18

Italia

Intercept Italia S.r.l.
Tel: +39 236026571

Κύπρος

Intercept Pharma Ltd.
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 330 100 3694

Malta

Intercept Pharma Ltd.
Ir-Renju Unit
Tel: + 44 330 100 3694

Nederland

Intercept Pharma Nederland B.V.,
Netherlands
Tel: + 31 207 139 216

Norge

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: + 47 47 21 93 96 73

Österreich

Intercept Pharma Austria GmbH
Tel: + 43 1928 4012

Polska

Intercept Pharma Ltd.
Wielka Brytania
Tel: + 44 330 100 3694

Portugal

Intercept Pharma Portugal, Sociedade Unipessoal
LDA
Tel: + 351 308 805 674

România

Intercept Pharma Ltd.
Marea Britanie
Tel: + 44 330 100 3694

Slovenija

Intercept Pharma Ltd.
Velika Britanija
Tel: + 386 360 004 16

Slovenská republika

Intercept Pharma Ltd.
Veľká Británia
Tel: + 421 482 302 995

Suomi/Finland

Intercept Pharma Danmark ApS
Tanska
Tlf: + 358 974 79 02 55

Sverige

Intercept Pharma Danmark ApS
Danmark
Tlf: + 46 850 33 64 17

Latvija
Intercept Pharma Ltd.
Lielbritānija
Tel: + 44 330 100 3694

United Kingdom
Intercept Pharma UK & Ireland Ltd.
Tel: + 44 330 100 3694

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAAY}><{mês de AAAA}>.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

**Conclusões relativas à concessão da autorização de introdução no mercado condicional
apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.