

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité d'emploi. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés

Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'acide obéticholique.

Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'acide obéticholique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés

Comprimé jaune, rond, mesurant 8 mm, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 5 » gravée sur l'autre face.

Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé jaune, triangulaire, mesurant 8 mm × 7 mm, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 10 » gravée sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ocaliva est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant l'instauration du traitement par acide obéticholique, il est nécessaire de connaître l'état de la fonction hépatique du patient. Il convient de déterminer au préalable si le patient est atteint d'une cirrhose décompensée (notamment classe B ou C de Child-Pugh) ou s'il a déjà présenté un épisode de décompensation car l'acide obéticholique est contre-indiqué chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La dose initiale d'acide obéticholique est de 5 mg une fois par jour pendant les 6 premiers mois. Après les 6 premiers mois, il convient d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 10 mg une fois par jour chez les patients qui n'ont pas obtenu une réduction adéquate du taux de phosphatases alcalines (PAL) et/ou de la bilirubine totale, et qui tolèrent l'acide obéticholique.

Aucun ajustement de la dose de l'AUDC administrée de façon concomitante n'est nécessaire chez les patients qui reçoivent de l'acide obéticholique.

Prise en charge du prurit sévère et ajustement de dose

Les stratégies de prise en charge incluent l'ajout de résines chélatrices des acides biliaires ou d'antihistaminiques.

Si les patients présentent une intolérance sévère en raison du prurit, l'une, voire plusieurs, des options suivantes doivent être envisagées :

- La dose d'acide obéticholique peut être réduite à :
 - 5 mg un jour sur deux, chez les patients intolérants à 5 mg une fois par jour
 - 5 mg une fois par jour, chez les patients intolérants à 10 mg une fois par jour
- L'administration d'acide obéticholique peut être interrompue de manière temporaire, pendant un maximum de 2 semaines, puis reprise à une dose réduite.
- En fonction de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg une fois par jour, pour obtenir la réponse optimale.

Une interruption du traitement par acide obéticholique peut être envisagée chez les patients qui continuent de présenter un prurit persistant intolérable.

Résines chélatrices des acides biliaires

Les patients prenant des résines chélatrices des acides biliaires doivent prendre l'acide obéticholique au moins 4 à 6 heures avant ou 4 à 6 heures après des résines chélatrices des acides biliaires, ou en respectant un intervalle aussi long que possible (voir rubrique 4.5).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, la dose oubliée ne doit pas être rattrapée et la dose suivante doit être prise selon le schéma posologique habituel. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser la dose qu'ils ont oubliée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'acide obéticholique est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose décompensée (par exemple, classe B ou C de Child-Pugh) ou ayant déjà subi une décompensation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données chez les patients âgés sont limitées. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'acide obéticholique dans la population pédiatrique dans le traitement de la CBP.

Mode d'administration

Le comprimé doit être pris par voie orale, au moment ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une cirrhose décompensée (par exemple classe B ou C de Child-Pugh) ou ayant déjà présenté un épisode de décompensation (voir rubrique 4.4).
- Patient ayant une obstruction complète des voies biliaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements indésirables hépatiques

Des cas d'insuffisance hépatique, parfois fatale ou nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés lors du traitement par l'acide obéticholique chez des patients atteints de CBP présentant une cirrhose compensée ou décompensée.

Certains de ces cas sont survenus chez des patients présentant une cirrhose décompensée qui étaient traités avec une dose supérieure à la dose recommandée pour cette population de patients ; cependant, des cas de décompensation et d'insuffisance hépatiques ont continué à être signalés chez des patients avec une cirrhose décompensée même lorsqu'ils avaient reçu la dose recommandée.

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées chez les patients prenant de l'acide obéticholique. Des signes et symptômes de décompensation hépatique ont également été observés. Ces effets se sont produits dès le premier mois de traitement. Ces effets indésirables hépatiques ont essentiellement été observés à des doses supérieures à la dose maximale recommandée de 10 mg une fois par jour (voir rubrique 4.9).

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour contrôler la progression de la CBP, y compris des effets indésirables hépatiques, à l'aide d'évaluations biologiques et cliniques afin de déterminer si l'arrêt du traitement par l'acide obéticholique est nécessaire. Les patients qui présentent un risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux qui présentent des taux élevés de bilirubine, des signes d'hypertension portale (par exemple, ascite, varices gastro-œsophagiennes, thrombopénie persistante), une maladie hépatique concomitante (par exemple, hépatite auto-immune, maladie alcoolique du foie) et/ou une maladie intercurrente grave, doivent être étroitement surveillés afin de déterminer si l'arrêt du traitement par l'acide obéticholique est nécessaire.

Le traitement par l'acide obéticholique chez les patients présentant des signes biologiques ou cliniques de décompensation hépatique (par exemple ascite, ictère, hémorragie variqueuse, encéphalopathie hépatique), y compris une progression vers la classe B ou C de Child-Pugh, doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.3).

Le traitement par l'acide obéticholique doit être interrompu en cas de maladie intercurrente grave ou chez les patients qui présentent des effets indésirables hépatiques importants sur le plan clinique, et la fonction hépatique de ces patients doit être surveillée. Après résolution et en l'absence de signes biologiques ou cliniques de décompensation hépatique, les risques et les bénéfices potentiels de la reprise du traitement par l'acide obéticholique doivent être évalués.

Prurit sévère

Un prurit sévère a été signalé chez 23 % des patients du groupe acide obéticholique 10 mg, chez 19 % des patients du groupe acide obéticholique avec augmentation de dose et chez 7 % des patients du groupe placebo. Le délai médian d'apparition du prurit sévère était de 11, 158 et 75 jours respectivement pour les patients des groupes acide obéticholique 10 mg, acide obéticholique avec augmentation de dose et placebo. Les stratégies de prise en charge incluent l'ajout de résines chélatrices des acides biliaires ou d'antihistaminiques, la réduction de la posologie, la réduction de la fréquence d'administration et/ou l'interruption temporaire du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur l'acide obéticholique

Résines chélatrices des acides biliaires

Les résines chélatrices des acides biliaires telles que la cholestyramine, le colestipol ou le colésévélam absorbent et réduisent l'absorption des acides biliaires, et peuvent réduire l'efficacité de l'acide obéticholique. En cas d'association avec des résines chélatrices des acides biliaires, l'acide obéticholique doit être pris au moins 4 à 6 heures avant ou 4 à 6 heures après des résines chélatrices des acides biliaires, ou en respectant un intervalle aussi long que possible.

Effet de l'acide obéticholique sur d'autres médicaments

Warfarine

Le rapport international normalisé (INR) est diminué suite à l'administration concomitante de warfarine et d'acide obéticholique. L'INR doit être surveillé et la dose de warfarine doit être ajustée, si nécessaire, pour maintenir l'intervalle d'INR cible en cas d'administration concomitante d'acide obéticholique et de warfarine.

Interaction avec les substrats du CYP1A2 à indice thérapeutique étroit

L'exposition aux médicaments métabolisés par le CYP1A2 peut être augmentée lorsqu'ils sont administrés avec l'acide obéticholique. Une surveillance clinique étroite est recommandée lors de l'administration concomitante de médicaments substrats du CYP1A2 à indice thérapeutique étroit (ex : théophylline et tizanidine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide obéticholique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la prise d'Ocaliva pendant la grossesse.

Allaitement maternel

On ne sait pas si l'acide obéticholique est excrété dans le lait maternel. Sur la base des études effectuées chez l'animal et des données pharmacologiques, l'acide obéticholique ne devrait pas interférer avec l'allaitement ni avec la croissance ou le développement d'un enfant allaité (voir

rubrique 5.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Ocaliva en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données de fertilité chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité ou la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ocaliva n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient le prurit (63 %) et la fatigue (22 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement était le prurit. La plupart des cas de prurit se sont produits durant le premier mois du traitement et ont disparu lors de la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'acide obéticholique sont énumérés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de CBP

| Classes de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Affections endocriniennes | | Troubles de la fonction thyroïdienne | |
| Affections du système nerveux | | Étourdissements | |
| Affections cardiaques | | Palpitations | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Douleur oropharyngée | |
| Affections gastro-intestinales | Douleurs et gêne abdominales | Constipation | |
| Affections hépatobiliaires | | | Insuffisance hépatique, bilirubine sanguine augmentée, ictère, cirrhose hépatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit | Eczéma, éruption cutanée | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Arthralgies | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue | Œdème périphérique, pyrexie | |

Description d'effets indésirables spécifiques

Interruption du traitement

Le taux des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement était de 1 % (prurit) dans le groupe acide obéticholique avec augmentation de dose et de 11 % (prurit et fatigue) dans le groupe acide obéticholique 10 mg.

Prurit

Environ 60 % des patients présentaient des antécédents de prurit à l'inclusion dans l'étude de phase III. Le prurit lié au traitement est généralement apparu durant le premier mois suivant l'instauration du traitement.

Les patients inclus dans le bras acide obéticholique avec augmentation de dose ont présenté une plus faible incidence de prurit (56 % et 70 %, respectivement) et un taux inférieur d'interruption de traitement liée au prurit (1 % et 10 %, respectivement) par rapport aux patients qui ont commencé par une dose de 10 mg une fois par jour.

Les pourcentages de patients nécessitant une intervention (c.-à-d. ajustements de la dose, interruptions de traitement ou instauration d'antihistaminiques ou de résines chélatrices des acides biliaires) étaient de 41 % dans le bras acide obéticholique 10 mg, de 34 % dans le groupe avec augmentation de la dose d'acide obéticholique et de 19 % dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

L'exposition maximale à l'acide obéticholique en dose unique chez les volontaires sains correspondait à une dose de 500 mg. Des doses répétées de 250 mg ont été administrées pendant 12 jours consécutifs et certains patients ont présenté un prurit et des élévations réversibles des transaminases hépatiques. Lors des essais cliniques, des patients atteints de CBP ayant reçu l'acide obéticholique à raison de 25 mg une fois par jour (2,5 fois la dose maximale recommandée) ou 50 mg une fois par jour (5 fois la dose maximale recommandée) ont présenté une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'effets indésirables hépatiques (p. ex. ascite, poussée de cholangite biliaire primitive, nouvelle apparition de jaunisse) et des élévations des transaminases hépatiques et de la bilirubine (jusqu'à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]). En cas de surdosage, les patients doivent être placés sous observation étroite et un traitement de soutien doit être administré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique hépatique et biliaire, acides biliaires et dérivés, code ATC : A05AA04

Mécanisme d'action

L'acide obéticholique est un agoniste sélectif et puissant du récepteur farnésioïde X (FXR), récepteur nucléaire exprimé à des taux élevés dans le foie et l'intestin. Le récepteur FXR est considéré comme un régulateur clé des acides biliaires et des voies inflammatoires, fibrotiques et métaboliques.

L'activation du FXR induit une diminution des concentrations d'acides biliaires à l'intérieur des hépatocytes en inhibant la synthèse *de novo* à partir du cholestérol et en augmentant le transport des acides biliaires en dehors des hépatocytes. Ces mécanismes limitent la quantité globale d'acides biliaires circulants, tout en stimulant la cholérèse, ce qui réduit l'exposition hépatique aux acides biliaires.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de phase III d'une durée de 12 mois, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et avec groupes parallèles (étude POISE), a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'acide obéticholique chez 216 patients atteints de CBP qui prenaient de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) depuis au moins 12 mois (dose stable depuis ≥ 3 mois) ou qui ne toléraient pas l'AUDC et qui n'en avaient pas reçu depuis ≥ 3 mois. Les patients étaient inclus dans l'essai si le taux de phosphatases alcalines (PAL) était supérieur ou égal à $1,67 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou si le taux de bilirubine totale était supérieur à $1 \times$ la LSN mais inférieur à $2 \times$ la LSN. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir une fois par jour le placebo, l'acide obéticholique 10 mg ou un schéma avec augmentation de la dose d'acide obéticholique (5 mg augmenté à 10 mg à 6 mois selon la réponse thérapeutique et la tolérance). La majorité des patients (93 %) ont reçu un traitement en association avec l'AUDC et un petit nombre de patients (7 %) qui ne toléraient pas l'AUDC ont reçu le placebo, l'acide obéticholique (10 mg) ou un schéma avec augmentation de la dose d'acide obéticholique (5 mg augmenté à 10 mg) en monothérapie. Les taux de phosphatases alcalines (PAL) et de bilirubine totale ont été évalués en tant que variables nominales du critère d'évaluation composite principal, ainsi qu'en tant que variables continues dans le temps.

La population de l'étude était essentiellement composée de femmes (91 %) et de patients d'origine caucasienne (94 %). L'âge moyen était de 56 ans et la majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans. Les taux moyens de PAL variaient de 316 U/l à 327 U/l. Les taux moyens de bilirubine totale variaient de 10 $\mu\text{mol/l}$ à 12 $\mu\text{mol/l}$ pour les différents groupes de traitement, 92 % des patients présentant des valeurs dans les limites normales.

Le traitement par l'acide obéticholique 10 mg ou par le schéma de titration de l'acide obéticholique (5 mg à 10 mg) a entraîné une augmentation cliniquement et statistiquement significative ($p < 0,0001$), par rapport au placebo, du nombre de patients atteignant le critère d'évaluation composite principal à toutes les échéances de l'étude (voir Tableau 2). Ces réponses ont été observées dès la 2^{ème} semaine de traitement et elles étaient dépendantes de la dose (acide obéticholique 5 mg vs 10 mg à 6 mois, $p = 0,0358$).

Tableau 2. Pourcentage des patients atteints de CBP atteignant le critère d'évaluation composite principal^a au mois 6 et au mois 12 avec ou sans AUDC^b

| | Acide obéticholique 10 mg^c (N = 73) | Acide obéticholique Titration^c (N = 70) | Placebo (N = 73) |
|---|---|---|-----------------------------|
| Mois 6 | | | |
| Répondeurs, n (%) | 37 (51) | 24 (34) | 5 (7) |
| IC à 95 % correspondant | 39 %, 62 % | 23 %, 45 % | 1 %, 13 % |
| Valeur de p ^d | < 0,0001 | < 0,0001 | S.O. |
| Mois 12 | | | |
| Répondeurs, n (%) | 35 (48) | 32 (46) | 7 (10) |
| IC à 95 % correspondant | 36 %, 60 % | 34 %, 58 % | 4 %, 19 % |
| Valeur de p ^d | < 0,0001 | < 0,0001 | S.O. |
| Composants du critère d'évaluation principal^e | | | |
| Taux de PAL inférieur à 1,67 fois la LSN, n (%) | 40 (55) | 33 (47) | 12 (16) |
| Réduction du taux de PAL d'au moins 15 %, n (%) | 57 (78) | 54 (77) | 21 (29) |

| | Acide obéticholique 10 mg^c (N = 73) | Acide obéticholique Titration^c (N = 70) | Placebo (N = 73) |
|--|---|---|-----------------------------|
| Bilirubine totale inférieure ou égale à 1 fois la LSN ^f , n (%) | 60 (82) | 62 (89) | 57 (78) |

^a Pourcentage des sujets atteignant une réponse, définie comme un taux de PAL inférieur à 1,67 fois la LSN, un taux de bilirubine totale dans les limites normales et une réduction du taux de PAL d'au moins 15 %. Les valeurs manquantes étaient considérées comme des non-réponses. Le test exact de Fisher a été utilisé pour calculer les intervalles de confiance (IC) à 95 %.

^b Dans cette étude, 16 patients (7 %) étaient intolérants et n'ont pas reçu l'AUDC en concomitance : 6 patients (8 %) dans le groupe acide obéticholique 10 mg, 5 patients (7 %) dans le groupe acide obéticholique avec augmentation de dose et 5 patients (7 %) dans le groupe placebo.

^c Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir l'acide obéticholique 10 mg une fois par jour pendant les 12 mois complets de l'essai, ou le schéma de titration de l'acide obéticholique (5 mg une fois par jour pendant les 6 premiers mois, la dose pouvant être augmentée à 10 mg une fois par jour pendant les 6 derniers mois, si le patient tolérait l'acide obéticholique mais présentait un taux de PAL 1,67 fois supérieur à la LSN ou plus, et/ou un taux de bilirubine totale supérieure à la LSN, ou une réduction du taux de PAL inférieure à 15 %) ou le placebo.

^d Les valeurs de p pour la comparaison de l'acide obéticholique avec augmentation de dose et de l'acide obéticholique 10 mg vs placebo ont été obtenues à l'aide du test Cochran-Mantel-Haenszel d'Association Générale, stratifié par l'intolérance à l'AUDC et un taux de PAL prétraitement plus élevé que 3 fois la LSN et/ou l'ASAT plus élevé que 2 fois la LSN et/ou un taux de bilirubine totale supérieure à la LSN.

^e Les taux de réponse ont été calculés sur la base de l'analyse des cas observés (c.-à-d., [n = répondeur observé]/[N = population en intention de traiter (IDT)]); le pourcentage de patients présentant des valeurs au Mois 12 est de 86 %, 91 % et 96 % pour le groupe acide obéticholique 10 mg, le groupe acide obéticholique avec augmentation de dose et le groupe placebo, respectivement.

^f La valeur moyenne initiale de bilirubine totale était de 0,65 mg/dl ; elle se trouvait dans les limites normales (c.-à-d. inférieure ou égale à la LSN) chez 92 % des patients recrutés.

Réduction moyenne des taux de PAL

Des réductions moyennes des taux de PAL ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'au mois 12 chez les patients ayant continué à prendre la même dose pendant les 12 mois. Chez les patients inclus dans le groupe acide obéticholique avec augmentation de dose, dont la dose d'acide obéticholique a été augmentée de 5 mg une fois par jour à 10 mg une fois par jour, on a observé des réductions supplémentaires des taux de PAL au mois 12 chez la majorité des patients.

Réduction moyenne des taux de gamma-glutamyl transférase (GGT)

La réduction moyenne (IC à 95 %) des taux de GGT était de 178 (137, 219) U/l dans le groupe acide obéticholique 10 mg, de 138 (102, 174) U/l dans le groupe acide obéticholique avec augmentation de dose et de 8 (-32, 48) U/l dans le groupe placebo.

Monothérapie

L'efficacité de l'acide obéticholique administré en monothérapie a été évaluée chez cinquante-et-un patients atteints de CBP présentant un taux de PAL 1,67 fois supérieur à la LSN ou plus, et/ou un taux de bilirubine totale supérieure à la LSN, (24 patients ont reçu l'acide obéticholique 10 mg une fois par jour et 27 patients ont reçu un placebo) dans une méta-analyse de données émanant d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 mois (étude POISE), ainsi que d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 3 mois. Au Mois 3, 9 (38 %) des patients traités par l'acide obéticholique ont obtenu une réponse en termes de critère d'évaluation composite, par rapport à 1 (4 %) patient dans le groupe placebo. La réduction moyenne (IC à 95 %) des taux de PAL chez les patients traités par l'acide obéticholique était de 246 (165, 327) U/l, par rapport à une augmentation de 17 (-7, 42) U/l chez les patients traités par placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ocaliva dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la CBP (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acide obéticholique est absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) atteintes après un délai médian (t_{max}) d'environ 2 heures. L'administration concomitante d'aliments ne modifie pas le niveau d'absorption de l'acide obéticholique.

Distribution

Chez l'homme, le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'acide obéticholique et de ses conjugués est supérieur à 99 %. Le volume de distribution de l'acide obéticholique est de 618 L. Les volumes de distribution des conjugués taurine et glycine de l'acide obéticholique n'ont pas été déterminés.

Biotransformation

L'acide obéticholique est conjugué à la glycine ou à la taurine au niveau hépatique, puis est sécrété dans la bile. Ces conjugués glycine et taurine de l'acide obéticholique sont absorbés dans l'intestin grêle, entraînant ainsi une recirculation entérohépatique. Les conjugués peuvent être déconjugués dans l'iléon et le côlon par le microbiote intestinal, conduisant à la conversion en acide obéticholique, qui est susceptible d'être réabsorbé ou excrété dans les fèces, la voie fécale constituant la principale voie d'élimination.

Après administration quotidienne d'acide obéticholique, on observe une accumulation de ses conjugués glycine et taurine, dont l'activité pharmacologique *in vitro* est équivalente à celle de la molécule mère. Les rapports métabolites-molécule mère des conjugués glycine et taurine de l'acide obéticholique étaient 13,8 et 12,3, respectivement, après l'administration quotidienne. Un troisième métabolite supplémentaire de l'acide obéticholique, le 3-glucuronide, se forme mais son activité pharmacologique est considérée comme minimale.

Élimination

Après administration d'acide obéticholique radiomarqué, le composé est excrété à plus de 87 % par voie fécale. L'excrétion urinaire est inférieure à 3 %.

Proportionnalité des doses par rapport au temps

À la suite de l'administration de doses répétées de 5, 10 et 25 mg une fois par jour pendant 14 jours, les expositions systémiques à l'acide obéticholique ont augmenté proportionnellement à la dose. Les expositions aux formes conjuguées de l'acide obéticholique avec la glycine et la taurine et à l'acide obéticholique total augmentent selon un rapport plus que proportionnel à la dose.

Populations particulières

Patients âgés

Il existe des données pharmacocinétiques limitées chez les patients âgés (≥ 65 ans). L'analyse de la pharmacocinétique de population, réalisée sur la base de données provenant de patients âgés de 65 ans maximum, indique que l'âge ne devrait pas influencer considérablement l'élimination de l'acide obéticholique de la circulation.

Population pédiatrique

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée avec l'acide obéticholique chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Sexe

L'analyse de la pharmacocinétique de population a révélé que le sexe n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide obéticholique.

Origine ethnique

L'analyse de la pharmacocinétique de population a révélé que l'origine ethnique ne devrait pas influencer les paramètres pharmacocinétiques de l'acide obéticholique.

Insuffisance rénale

Dans une étude pharmacocinétique à dose unique dédiée utilisant 25 mg d'acide obéticholique, les expositions plasmatiques à l'acide obéticholique et à ses conjugués ont été augmentées d'environ 1,4 à 1,6 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe MDRD [« *Modification of Diet in Renal Disease* »] ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe MDRD ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m²) et sévère (DFGe MDRD ≥ 15 et < 30 mL/min/1,73 m²) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation modérée n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Insuffisance hépatique

L'acide obéticholique est métabolisé par le foie et les intestins. L'exposition systémique à l'acide obéticholique, à ses conjugués actifs et aux acides biliaires endogènes augmente chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (respectivement les classes B et C de Child-Pugh), par rapport aux témoins sains (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4).

L'effet d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'acide obéticholique était négligeable. Aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (classe A, B et C de Child-Pugh, respectivement), l'ASC moyenne de l'acide obéticholique total, la somme de l'acide obéticholique et de ses deux conjugués actifs, a augmenté d'un facteur de 1,13-, 4- et 17-, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale, à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'acide obéticholique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de carcinogénicité, et de toxicité sur la fertilité, des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration orale d'acide obéticholique à une posologie supérieure à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) à des souris, des rats et des chiens dans le cadre d'études pivotales de toxicologie en administration répétée a principalement induit des effets sur le système hépatobiliaire. Il s'agissait notamment d'une augmentation du poids du foie, de modifications des paramètres sériques (ALAT, ASAT, LDH, PAL, GGT et/ou bilirubine) et de modifications macroscopiques/microscopiques. Ces modifications étaient toutes réversibles après interruption du traitement et elles sont compatibles avec la toxicité limitant la dose chez l'homme, qu'elles permettent par ailleurs de prédire (l'exposition systémique à la NOAEL était jusqu'à 24 fois supérieure à celle observée à la dose maximale recommandée chez l'homme). Dans une étude pré et postnatale de toxicité chez les rats, le conjugué taurine de l'acide obéticholique a été trouvé chez les bébés rats allaitant de mères traitées avec de l'acide obéticholique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique , partiellement hydrolysé (E 1203)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène et d'un opercule en feuille d'aluminium thermoscellé par induction.

Présentations : 30 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 décembre 2016

Date du dernier renouvellement : 9 novembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Royaume-Uni

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|---|-----------------------------|
| <p>Étude interventionnelle 747-302 : Description : Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'Ocaliva, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit effectuer et soumettre les résultats de l'étude 747-302, une étude multicentrique de validation, contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée évaluant les bénéfices cliniques liés au traitement Ocaliva chez les patients atteints de CBP qui, soit ne répondent pas, ou sont intolérants au traitement par AUDC basé sur des résultats cliniques. Justification : examiner l'effet de l'acide obéticholique sur des résultats cliniques chez des sujets atteints de CBP</p> | <p>Rapport final : 2023</p> |
| <p>Étude interventionnelle 747-401 : Description : Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'Ocaliva, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit effectuer et soumettre les résultats de l'étude 747-401, une étude contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée évaluant l'efficacité, la sécurité, et la pharmacocinétique d'Ocaliva chez les patients atteints de CBP et présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Justification : évaluer les incertitudes liées au manque de données dans une population avec une maladie du foie à un stade plus avancé</p> | <p>Rapport final : 2023</p> |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés
acide obéticholique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'acide obéticholique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1139/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/003 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ocaliva 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DU FLACON 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés
acide obéticholique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'acide obéticholique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1139/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/003 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés
acide obéticholique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'acide obéticholique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1139/002 30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/004 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ocaliva 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DU FLACON 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés
acide obéticholique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'acide obéticholique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1139/002 30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/004 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés acide obéticholique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ocaliva et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ocaliva ?
3. Comment prendre Ocaliva ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ocaliva ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ocaliva et dans quels cas est-il utilisé ?

Ocaliva contient la substance active appelée « acide obéticholique » (agoniste du récepteur farnésolide X) qui aide à améliorer la fonction du foie en réduisant la production et l'accumulation de bile dans le foie et en réduisant également l'inflammation.

Ce médicament est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de maladie du foie connue sous le nom de « cholangite biliaire primitive » ; il est utilisé soit seul, soit en association avec un autre médicament, l'acide ursodésoxycholique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ocaliva ?

Ne prenez jamais Ocaliva

- si vous êtes allergique à l'acide obéticholique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous souffrez d'une cholangite biliaire primitive accompagnée d'une cirrhose du foie avec des symptômes tels que du liquide dans le ventre ou une confusion (cirrhose du foie décompensée) ;
- si vous avez un blocage complet du tractus biliaire (foie, vésicule et voies biliaires).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Ocaliva.

Votre médecin pourra être amené à interrompre ou à arrêter votre traitement par Ocaliva si votre fonction hépatique se détériore. Il réalisera des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement

de votre foie lorsque vous débutez le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

Des démangeaisons sont susceptibles de survenir pendant le traitement par Ocaliva et elles peuvent parfois devenir sévères (démangeaisons intenses ou sur une grande partie de votre corps). Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments pour traiter ces démangeaisons ou ajuster votre dose d'Ocaliva. Si vous présentez des démangeaisons difficiles à supporter, parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Ocaliva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, indiquez à votre médecin si vous prenez des médicaments appelés « résines chélatrices des acides biliaires » (cholestyramine, colestipol, colesevelam), car ces médicaments peuvent réduire l'effet d'Ocaliva. Si vous prenez l'un de ces médicaments, prenez Ocaliva au moins 4 à 6 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise de résine chélatrice des acides biliaires, en respectant un intervalle aussi long que possible.

Les concentrations de certains médicaments, tels que la théophylline (un médicament aidant à la respiration) ou la tizanidine (un médicament pour soulager la raideur et les spasmes musculaires) peuvent être augmentées et doivent donc être surveillées par votre médecin pendant le traitement par Ocaliva. Votre médecin devra peut-être surveiller votre coagulation sanguine si vous êtes traité(e) par la warfarine (un médicament qui aide à fluidifier le sang) en même temps qu'Ocaliva.

Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'Ocaliva pendant la grossesse. Par mesure de précaution, ne prenez pas Ocaliva si vous êtes enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Votre médecin décidera si vous devez arrêter d'allaiter votre bébé ou si vous devez arrêter de prendre Ocaliva en prenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Ocaliva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Ocaliva ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de démarrer le traitement par Ocaliva, l'état de votre fonction hépatique doit être déterminé pour savoir si vous souffrez d'une cholangite biliaire primitive accompagnée d'une cirrhose du foie avec des symptômes tels que du liquide dans le ventre ou une confusion (cirrhose du foie décompensée) ou si vous présentez une obstruction complète des voies biliaires (foie, vésicule biliaire et canaux biliaires) (voir rubrique 2, Ne prenez jamais Ocaliva, Avertissements et précautions).

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour.

Votre médecin peut ajuster votre dose en fonction de votre fonction hépatique ou si vous éprouvez des démangeaisons difficiles à tolérer.

En fonction de la réponse de votre organisme au bout de 6 mois, votre médecin pourra augmenter votre dose à 10 mg une fois par jour. Votre médecin discutera avec vous de toute modification éventuelle de votre dose.

Vous pouvez prendre Ocaliva pendant ou en dehors des repas. Si vous prenez des résines chélatrices des acides biliaires, prenez Ocaliva au moins 4 à 6 heures avant ou 4 à 6 heures après ces résines chélatrices des acides biliaires (voir rubrique « Autres médicaments et Ocaliva »).

Si vous avez pris plus d'Ocaliva que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, vous pouvez présenter des démangeaisons ou des effets indésirables au niveau du foie, comme un jaunissement de la peau. Consultez immédiatement un médecin ou prenez rendez-vous sans attendre à l'hôpital pour vous faire conseiller.

Si vous oubliez de prendre Ocaliva

Ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Ocaliva

Vous devez continuer de prendre Ocaliva aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. N'arrêtez pas de prendre le médicament sans en parler d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si des démangeaisons de la peau (un prurit) apparaissent ou s'intensifient pendant que vous utilisez ce médicament. En général, les démangeaisons de la peau sont un effet indésirable très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Elles apparaissent au cours du premier mois suivant le début du traitement par Ocaliva et diminuent en général d'intensité au fil du temps.

Les autres effets indésirables peuvent être :

Effets indésirables très fréquents

- douleur à l'estomac
- sensation de fatigue

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- irrégularité de la production d'hormones thyroïdiennes
- étourdissements
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier (palpitations)
- douleur au niveau de la bouche et de la gorge
- constipation
- peau prurigineuse (qui démange), sèche et/ou rouge (eczéma)
- éruption cutanée
- douleurs dans les articulations
- gonflement des mains et des pieds
- fièvre

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur les données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'Ocaliva mais leur fréquence n'est pas connue :

- insuffisance hépatique
- augmentation de la bilirubine (test sanguin hépatique)
- jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse)
- cirrhose du foie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ocaliva ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ocaliva

- La substance active est l'acide obéticholique.
 - Ocaliva 5 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'acide obéticholique.
 - Ocaliva 10 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'acide obéticholique.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline (E 460), carboxyméthylamidon sodique (type A) (voir rubrique 2, « Ocaliva contient du sodium »), stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E 1203), dioxyde de titane (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talc (E 553b), oxyde de fer jaune (E 172).

Comment se présente Ocaliva et contenu de l'emballage extérieur ?

- Ocaliva 5 mg est un comprimé pelliculé jaune, rond, mesurant 8 mm, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 5 » gravée sur l'autre face.
- Ocaliva 10 mg est un comprimé pelliculé jaune, triangulaire, mesurant 8 mm × 7 mm, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 10 » gravée sur l'autre face.

Présentations

1 flacon contient 30 ou 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел: +359 88 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Advanz Pharma France SAS
France
Tél/Tel.: +33 176 701 049

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

Abcur AB
Sverige
+45 80 82 60 22

Malta

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

Deutschland

Advanz Pharma Specialty Medicine
Deutschland GmbH
Tel: +49 800 1802 091

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Nederland
Tel: +43 1 5037244

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leedu
Tel: +370 672 12222

Ελλάδα

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

España

Advanz Pharma Specialty
Medicine Spain, S.L.U
Tel: +34 900 834 889

France

Advanz Pharma France SAS
Tél: +33 176 701 049

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Austrija
Tel: +43 1 5037244

Ireland

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

Ísland

Abcur AB
Svíþjóð
Tel: +46 20 088 02 36

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Lietuva
Tel: +370 672 12222

Norge

Abcur AB
Sverige
+47 800 16 689

Österreich

Advanz Pharma Österreich GmbH
Tel: +43 800 298 022

Polska

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

Portugal

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +407 303 522 42

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Avstrija
Tel: +43 1 5037244

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566 333

Suomi/Finland

Abcur AB
Ruotsi
Tel: +358 800 416231

Sverige

Abcur AB
Sverige
Tel: +46 20 088 02 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanz Pharma Limited
Ireland
Tel: +353 1800 851 119

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 06/2023.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.