

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 (comprimé)

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 7,6 mm X 7,4 mm, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 10 » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

OCALIVA est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive») 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

La dose initiale est de 5 mg une fois par jour.

En fonction de l'évaluation de la tolérance après 6 mois, la dose doit être augmentée à 10 mg une fois par jour afin d'obtenir une réponse optimale.

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 des options suivantes doit être envisagée :

- Réduire la posologie d'acide obéticholique 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
- Interrompre temporairement l'administration d'acide obéticholique pendant maximum 2 semaines, puis reprendre le traitement à une posologie réduite.
- En fonction de la tolérance, augmenter la posologie d'acide obéticholique à 10 mg une fois par jour, pour obtenir la réponse optimale.
- Envisager d'interrompre le traitement par acide obéticholique chez les patients qui continuent de présenter un prurit persistant intolérable.

Populations particulières

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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il existe des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée, mais il n'existe aucune donnée chez les insuffisants rénaux sévères. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La dose initiale recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) est de 5 mg une fois par semaine. Si une réduction suffisante des taux de phosphatases alcalines et/ou de bilirubine totale n'a pas été atteinte après 3 mois de traitement par une dose de 5 mg d'OCALIVA une fois par semaine, et si le patient tolère le médicament, augmenter la dose d'OCALIVA à 5 mg deux fois par semaine (en respectant au moins trois jours d'intervalle entre les doses), puis par la suite à 10 mg deux fois par semaine (en respectant au moins trois jours d'intervalle entre les doses) selon la réponse et la tolérance. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'acide obéticholique dans la population pédiatrique dans l'indication de la cholangite biliaire primitive (CBP).

Mode d'administration

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

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).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Obstruction complète des voies biliaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements indésirables d'origine hépatique

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 d'origine hépatique ont essentiellement été observés à des doses supérieures à la dose maximale recommandée de 10 mg une fois par jour (voir rubrique 4.9). Les patients doivent être surveillés pendant le traitement par OCALIVA pour détecter tout signe d'élévation des résultats paramètres biochimiques hépatiques et d'apparition d'effets indésirables d'origine hépatique. Des modifications de doses sont nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Prurit sévère

Un prurit sévère a été signalé chez 23 % des patients du groupe OCALIVA 10 mg, chez 19 % des patients du groupe OCALIVA 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 OCALIVA 10 mg, OCALIVA 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).

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

Médicaments affectés par l'acide obéticholique

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).

Médicaments affectant 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.

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'acide obéticholique 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. Une

décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par acide obéticholique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme (voir rubrique 5.3).

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

L'acide obéticholique 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 %). Le taux des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement était de 1 % dans le groupe OCALIVA avec augmentation de dose et de 11 % dans le groupe OCALIVA 10 mg. 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 OCALIVA au cours de l'étude clinique de phase III 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
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 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

* Les effets indésirables sont définis comme des événements survenant selon une fréquence supérieure d'au moins 5 % dans le groupe de traitement par acide obéticholique, et selon une fréquence supérieure d'au moins 1 % par rapport au groupe de traitement par placebo.

Description d'effets indésirables spécifiques

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 OCALIVA 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 posologie, interruptions de traitement ou instauration d'antihistaminiques ou de résines chélatrices des acides biliaires) étaient de 41 % dans le bras OCALIVA 10 mg, de 34 % dans le groupe avec augmentation de dose d'OCALIVA 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. Chez les patients atteints de CBP ayant reçu OCALIVA 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), une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'effets indésirables d'origine hépatique (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]) ont été signalés. 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 : Préparations d'acides biliaires, code ATC : A05AA04

Mécanisme d'action

L'acide obéticholique est un agoniste sélectif et puissant du récepteur farnésoïde 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 clinique et sécurité d'emploi

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 d'OCALIVA 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 x la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou si le taux de bilirubine totale était supérieur à 1 x la LSN mais inférieur à 2 x la LSN. Les patients ont été

randomisés (1:1:1) pour recevoir une fois par jour le placebo, OCALIVA 10 mg ou un schéma avec augmentation de dose d'OCALIVA (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, OCALIVA (10 mg) ou un schéma avec augmentation de dose d'OCALIVA (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 µmol/l à 12 µmol/l pour les différents groupes de traitement, 92 % des patients présentant des valeurs dans les limites normales.

Le traitement par OCALIVA 10 mg ou par le schéma de titration d'OCALIVA (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 semaine de traitement et elles étaient dépendantes de la dose (OCALIVA 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

	OCALIVA 10 mg^c (N = 73)	OCALIVA Titration^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Mois 6			
Répondeurs, n (%) IC à 95 % correspondant	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
Valeur de p ^d	< 0,0001	< 0,0001	S.O.
Mois 12			
Répondeurs, n (%) IC à 95 % correspondant	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 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)
Bilirubine totale inférieure ou égale à 1 fois la LSN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^aPourcentage 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 %.

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

^c Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir OCALIVA 10 mg une fois par jour pendant les 12 mois complets de l'essai, ou le schéma de titration d'OCALIVA (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 OCALIVA 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 d'OCALIVA avec augmentation de dose et d'OCALIVA 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 OCALIVA 10 mg, le groupe OCALIVA 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 à partir de la Semaine 2 et se sont maintenues jusqu'au Mois 12 chez les patients ayant continué à prendre la même posologie pendant les 12 mois. Chez les patients inclus dans le groupe OCALIVA avec augmentation de dose, dont la posologie d'OCALIVA 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 OCALIVA 10 mg, de 138 (102, 174) U/l dans le groupe OCALIVA avec augmentation de dose et de 8 (-48, 32) U/l dans le groupe placebo.

Monothérapie

L'efficacité d'OCALIVA 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 OCALIVA 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 OCALIVA 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 OCALIVA 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 l'acide obéticholique 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 du médicament 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. Le volume de distribution des conjugués taurine et glycine de l'acide obéticholique n'a pas été déterminé.

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 radiomarké, 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 augmentent proportionnellement à la dose. Les expositions aux conjugués glycine et taurine de l'acide obéticholique 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

L'acide obéticholique n'est que très peu éliminé par voie rénale, moins de 3 % de la dose étant retrouvée dans l'urine. Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, la fonction rénale n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'acide obéticholique.

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, par rapport aux témoins sains. Une modification du schéma posologique est donc recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, afin d'atteindre des niveaux d'exposition similaires à ceux obtenus chez les patients sans insuffisances hépatique. (voir rubrique 4.2).

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 dosées avec de l'acide obéticholique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)

Carboxyméthylamidon sodique (type A)

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Poly(alcool vinylique), partiellement hydrolysé (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 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.

Présentation : 30 comprimés pelliculés.

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

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

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

OCALIVA 5 mg comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/001

OCALIVA 10 mg comprimés pelliculés
EU/1/16/1139/002

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

Date de première autorisation :

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><, et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)}>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE 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 POSTAUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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 (PSUR)**

Les exigences pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 POSTAUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 4, paragraphe 7, 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	Échéance
<p>Étude interventionnelle 747-302 :</p> <p>Description : Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité 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 parAUDC basé sur des résultats cliniques.</p> <p>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>Interventional study 747-401:</p> <p>Description: Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité 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, l'innocuité et la pharmacocinétique d'OCALIVA chez les patients atteints de CBP et présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.</p> <p>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: 2020</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

30 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

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

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

EU/1/16/1139/001

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

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

30 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

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

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

EU/1/16/1139/002

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 : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

30 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

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

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

EU/1/16/1139/001

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

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

30 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

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

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

EU/1/16/1139/002

13. NUMÉRO DE LOT<CODES DON ET PRODUIT>

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 farnésioïde 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 », (également appelée « cirrhose 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 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.

Si vous présentez des démangeaisons difficiles à supporter, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin réalisera des analyses sanguines afin de surveiller le fonctionnement de votre foie lorsque vous débutez le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

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, colesvelam), 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) 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 et allaitement

On dispose de peu d'information sur les effets d'OCALIVA sur la grossesse. Par mesure de précaution, ne prenez pas OCALIVA si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

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.

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.

La dose recommandée est de 1 comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour, par voie orale (par la bouche).

En fonction de la réponse de votre organisme après 6 mois de traitement, votre médecin peut augmenter la dose jusqu'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 effets indésirables au niveau du foie, comme un jaunissement de la peau. Consultez immédiatement un médecin ou 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 le 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, elles apparaissent au cours du premier mois suivant le début du traitement par OCALIVA, et diminuent d'intensité au fil du temps.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- 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 sèche, rougeur de la peau (eczéma)
- éruption cutanée
- douleurs dans les articulations
- gonflement des mains et des pieds
- fièvre

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 (E460), carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.
Pelliculage : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente OCALIVA et contenu de l'emballage extérieur

- OCALIVA 5 mg est un comprimé pelliculé jaune, rond, 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, portant la mention « INT » gravée sur une face et la mention « 10 » gravée sur l'autre face.

Présentations :

1 flacon contient 30 comprimés pelliculés

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Intercept Pharma Ltd.
2 Pancras Square
Londres, N1C 4AG
Royaume-Uni

Fabricant

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

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

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.,
Netherland
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.

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.

ANNEXE IV

**Conclusions relatives à la délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché
présentées par l'agence européenne des médicaments**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le Rapport Européen Public d'Evaluation.