

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film

Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di acido obeticolico.

Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di acido obeticolico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film

Compressa di forma rotonda di 8 mm, di colore giallo, con inciso "INT" su un lato e "5" sull'altro.

Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film

Compressa di forma triangolare di 8 mm × 7 mm, di colore giallo, con inciso "INT" su un lato e "10" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ocaliva è indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC, *primary biliary cholangitis*) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Prima di iniziare il trattamento con acido obeticolico si deve conoscere la condizione della funzionalità epatica del paziente. Prima di iniziare il trattamento si deve stabilire se il paziente presenta cirrosi scompensata (includere le classi B o C di Child Pugh) o se ha avuto un precedente episodio di scompenso, dal momento che l'acido obeticolico è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

La dose iniziale di acido obeticolico è 5 mg una volta al giorno per i primi 6 mesi. Dopo i primi 6 mesi, per i pazienti che non hanno ottenuto un'adeguata riduzione della fosfatasi alcalina (ALP) e/o della bilirubina totale e che tollerano l'acido obeticolico, aumentare la dose fino a una dose massima di 10 mg una volta al giorno.

Nei pazienti che ricevono acido obeticolico non è necessario alcun aggiustamento della dose di UDCA assunto in concomitanza.

#### Gestione e aggiustamento della dose per prurito grave

Le strategie di gestione comprendono l'aggiunta di resine leganti gli acidi biliari o antistaminici.

Per pazienti che manifestino grave intollerabilità da prurito, vanno considerate una o più delle seguenti opzioni:

- La dose di acido obeticolico può essere ridotta a:
  - 5 mg a giorni alterni, per pazienti intolleranti a 5 mg una volta al giorno
  - 5 mg una volta al giorno, per pazienti intolleranti a 10 mg una volta al giorno
- La dose di acido obeticolico può essere temporaneamente interrotta per un massimo di 2 settimane, seguita da un nuovo inizio a dose ridotta.
- La dose può essere aumentata a 10 mg una volta al giorno, se tollerata, per ottenere una risposta ottimale.

La sospensione del trattamento con acido obeticolico può essere presa in considerazione per i pazienti che continuano a manifestare prurito intollerabile e persistente.

#### Resine leganti gli acidi biliari

Per i pazienti che assumono resine leganti gli acidi biliari, l'acido obeticolico deve essere somministrato almeno da 4 a 6 ore prima o da 4 a 6 ore dopo l'assunzione di una resina legante gli acidi biliari, o all'intervallo maggiore possibile (vedere paragrafo 4.5).

#### Dose dimenticata

Se si dimentica di assumere una dose, questa deve essere saltata e si deve riprendere lo schema normale con la dose successiva. Non si deve prendere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione della funzionalità epatica*

L'acido obeticolico è controindicato nei pazienti con cirrosi scompensata (ad es. classe B o C di Child Pugh) o con un precedente episodio di scompenso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Esistono dati limitati in pazienti anziani. Non è richiesto un aggiustamento di dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico dell'acido obeticolico nella popolazione pediatrica per il trattamento della PBC.

## Modo di somministrazione

La compressa deve essere assunta per via orale con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con cirrosi scompensata (per es. classe B o C di Child Pugh) o con un precedente episodio di scompenso (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con ostruzione biliare completa.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Eventi avversi epatici

Insufficienza epatica, a volte fatale o che ha comportato il trapianto del fegato, è stata segnalata con il trattamento con acido obeticolico in pazienti affetti da PBC con cirrosi compensata o scompensata.

Alcuni di questi casi si sono verificati in pazienti con cirrosi scompensata quando sono stati trattati con una dose superiore a quella raccomandata per quella popolazione di pazienti; tuttavia, casi di scompenso epatico e insufficienza epatica sono stati ancora segnalati anche in pazienti con cirrosi scompensata anche quando avevano ricevuto la dose raccomandata.

Incrementi di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) sono stati osservati in pazienti che assumono acido obeticolico. Sono stati anche osservati segni clinici e sintomi di scompenso epatico. Tali eventi si sono verificati sin dal primo mese di trattamento. Eventi avversi epatici sono stati osservati principalmente a dosi superiori alla dose massima raccomandata di 10 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.9).

Tutti i pazienti devono essere monitorati di routine per verificare la progressione della PBC, incluse le reazioni avverse epatiche, con valutazioni cliniche e di laboratorio per stabilire la necessità di interrompere il trattamento con acido obeticolico. I pazienti con aumentato rischio di scompenso epatico, inclusi quelli con livelli elevati di bilirubina, evidenze di ipertensione portale (ad es. ascite, varici gastroesofagee, trombocitopenia persistente), malattia epatica concomitante (ad es. epatite autoimmune, malattia epatica alcolica) e/o grave malattia intercorrente devono essere monitorati con attenzione per stabilire la necessità di interrompere il trattamento con acido obeticolico.

Il trattamento con acido obeticolico in pazienti con evidenze cliniche o di laboratorio di scompenso epatico (per es. ascite, ittero, sanguinamento di varici, encefalopatia epatica), inclusa la progressione alla classe B o C di Child Pugh, deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con acido obeticolico deve essere interrotto durante una grave malattia intercorrente o nei pazienti che sviluppano reazioni avverse epatiche clinicamente rilevanti; si deve monitorare la funzione epatica del paziente. Dopo la risoluzione e in assenza di evidenze cliniche o di laboratorio di scompenso epatico, si devono prendere in considerazione i potenziali rischi e benefici della ripresa del trattamento con acido obeticolico.

#### Prurito grave

Prurito grave è stato riportato nel 23 % dei pazienti randomizzati nel braccio acido obeticolico 10 mg, nel 19 % dei pazienti nel braccio acido obeticolico in titolazione, e nel 7 % dei pazienti nel braccio placebo. Il tempo medio all'insorgenza del prurito grave era rispettivamente di 11, 158 e 75 giorni per i pazienti nei bracci acido obeticolico 10 mg, acido obeticolico in titolazione e placebo, rispettivamente. Le strategie di gestione comprendono l'aggiunta di resine leganti gli acidi biliari o

antistaminici, la riduzione della dose, la riduzione della frequenza delle assunzioni e/o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetto di altri medicinali sull'acido obeticolico

#### *Resine leganti gli acidi biliari*

Le resine leganti gli acidi biliari quali colestiramina, colestipolo o colesevelam adsorbono e riducono l'assorbimento degli acidi biliari, potendo pertanto ridurre l'efficacia dell'acido obeticolico. Quando sono somministrate resine leganti gli acidi biliari, l'acido obeticolico deve essere assunto almeno da 4 a 6 ore prima o da 4 a 6 ore dopo l'assunzione di una resina legante gli acidi biliari o all'intervallo maggiore possibile.

### Effetto dell'acido obeticolico su altri medicinali

#### *Warfarin*

Il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) si riduce a seguito della co-somministrazione di warfarin e acido obeticolico. L'INR deve essere monitorato e la dose di warfarin aggiustata, se necessario, per mantenere l'intervallo INR target quando si co-somministrano acido obeticolico e warfarin.

### Interazione con substrati CYP1A2 con indice terapeutico stretto

L'acido obeticolico potrebbe aumentare l'esposizione a medicinali che sono substrati di CYP1A2 assunti in concomitanza. Si raccomanda il monitoraggio terapeutico dei substrati di CYP1A2 con stretto indice terapeutico (es. teofillina e tizanidina).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di acido obeticolico in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ocaliva durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se l'acido obeticolico sia escreto nel latte materno. In base agli studi sugli animali e alla risposta farmacologica voluta, l'acido obeticolico non sembra interferire con l'allattamento al seno o con la crescita o lo sviluppo di un bambino allattato al seno (vedere paragrafo 5.3). Va presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Ocaliva considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non evidenziano effetti diretti o indiretti sulla fertilità o sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ocaliva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state prurito (63 %) e affaticamento (22 %). La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione è stata il prurito. Il più delle volte il prurito si verificava entro il primo mese di trattamento e tendeva a risolversi nel tempo con dosaggio costante.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella qui di seguito sono elencate le reazioni avverse osservate con acido obeticolico in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse in pazienti con PBC**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie endocrine		Anomalia della funzione tiroidea	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro	
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dolore orofaringeo	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale e disturbi addominali	Stipsi	
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica, bilirubina ematica aumentata, ittero, cirrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Eczema, eruzione cutanea	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Edema periferico, piressia	

##### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Interruzione del trattamento

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificate nell'1 % dei pazienti (prurito) nel braccio acido obeticolico in titolazione e nell'11 % dei pazienti (prurito e affaticamento) nel braccio acido obeticolico 10 mg.

## Prurito

Circa il 60 % dei pazienti presentava in anamnesi prurito all'arruolamento nello studio di fase III. Generalmente il prurito legato al trattamento si presentava entro il primo mese dall'inizio del trattamento.

Rispetto ai pazienti che avevano iniziato con 10 mg una volta al giorno nel braccio acido obeticolico 10 mg, i pazienti nel braccio acido obeticolico in titolazione presentavano una minore incidenza di prurito (70 % e 56 %, rispettivamente) e un minore tasso di interruzione a causa del prurito (10 % e 1 %, rispettivamente).

Le percentuali di pazienti che richiedevano interventi (vale a dire, aggiustamenti della dose, interruzioni del trattamento o inizio di antistaminici o di resine leganti gli acidi biliari) erano pari al 41 % nel braccio acido obeticolico 10 mg, al 34 % nel gruppo acido obeticolico in titolazione ed al 19 % nel gruppo placebo.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

La più alta esposizione a una singola dose di acido obeticolico in volontari sani è stata pari a 500 mg. Dosi ripetute di 250 mg sono state somministrate per 12 giorni consecutivi e alcuni soggetti hanno manifestato prurito e innalzamenti reversibili delle transaminasi epatiche. Nelle sperimentazioni cliniche, i pazienti con PBC che ricevevano acido obeticolico 25 mg una volta al giorno (2,5 volte la dose più alta raccomandata) o 50 mg una volta al giorno (5 volte la dose più alta raccomandata), hanno presentato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di reazioni avverse epatiche (es.: ascite, riacutizzazione di colangite biliare primitiva, ittero di nuova insorgenza), e innalzamenti di transaminasi e bilirubina (fino a più di 3 volte il limite superiore della norma [ULN]). Nel caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente osservati e gestiti con una terapia di supporto, a seconda dei casi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Terapia biliare ed epatica, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA04

### Meccanismo d'azione

L'acido obeticolico è un selettivo e potente agonista per il recettore X farnesoide (FXR), un recettore nucleare espresso ad alti livelli nel fegato e nell'intestino. Il FXR è considerato un regolatore chiave della via dell'acido biliare e del processo infiammatorio, fibrotico e metabolico. L'attivazione di FXR riduce le concentrazioni di acidi biliari intracellulari nell'epatocita sopprimendo la sintesi *de novo* dal colesterolo, nonché aumentando il trasporto degli acidi biliari fuori dagli epatociti. Tali meccanismi limitano il volume complessivo del pool di acidi biliari circolanti promuovendo al contempo la coleresi e riducendo così l'esposizione del fegato agli acidi biliari.

## Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di 12 mesi (POISE) ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'acido obeticolico in 216 pazienti con PBC che assumevano UDCA da almeno 12 mesi (dose stabile da  $\geq 3$  mesi) o che non riuscivano a tollerare UDCA e non ricevevano UDCA da  $\geq 3$  mesi. I pazienti venivano inclusi nello studio se la fosfatasi alcalina (ALP) era maggiore o uguale a 1,67 volte il limite superiore della norma (ULN, Upper Limit of Normal) e/o se la bilirubina totale era maggiore di  $1 \times$  ULN ma minore di  $2 \times$  ULN. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per ricevere una volta al giorno placebo, acido obeticolico 10 mg o acido obeticolico in titolazione (5 mg titolati a 10 mg a 6 mesi a seconda della risposta/tollerabilità terapeutica). La maggior parte (93 %) dei pazienti riceveva il trattamento in combinazione con UDCA mentre un piccolo numero di pazienti (7 %) che non riusciva a tollerare UDCA, riceveva placebo, acido obeticolico (10 mg) o acido obeticolico in titolazione (da 5 mg a 10 mg) come monoterapia. ALP e bilirubina totale venivano valutate come variabili categoriali nell'endpoint composito primario, nonché come variabili continue nel tempo.

La popolazione dello studio era formata in maniera predominante da donne (91 %) di razza caucasica (94 %). L'età media era di 56 anni, con la maggioranza dei pazienti di età inferiore a 65 anni. I valori basali medi di ALP variavano da 316 U/L a 327 U/L. I valori basali medi della bilirubina totale variavano da 10  $\mu$ mol/L a 12  $\mu$ mol/L tra i bracci di trattamento, con il 92 % di pazienti entro l'intervallo di normalità.

Rispetto al placebo il trattamento con acido obeticolico 10 mg o acido obeticolico in titolazione (da 5 mg a 10 mg) ha dato luogo a incrementi clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,0001$ ) nel numero di pazienti che otteneva l'endpoint composito primario in tutti i punti temporali dello studio (vedere tabella 2). Le risposte si verificavano già dopo 2 settimane ed erano dose dipendenti (acido obeticolico 5 mg rispetto a 10 mg a 6 mesi,  $p = 0,0358$ ).

**Tabella 2. Percentuale di pazienti con PBC che raggiungeva l'endpoint composito primario<sup>a</sup> al mese 6 e al mese 12 con o senza UDCA<sup>b</sup>**

	<b>Acido obeticolico 10 mg<sup>c</sup> (N=73)</b>	<b>Acido obeticolico Titolazione<sup>c</sup> (N=70)</b>	<b>Placebo (N=73)</b>
<b>Mese 6</b>			
Responder, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Corrispondente IC 95 %	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
Valore p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NA
<b>Mese 12</b>			
Responder, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Corrispondente IC 95 %	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
Valore p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NA
<b>Componenti dell'endpoint primario<sup>e</sup></b>			
ALP inferiore a 1,67 volte l'ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Riduzione di ALP di almeno il 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirubina totale inferiore o uguale a 1 volta l'ULN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Percentuale di soggetti che otteneva una risposta, definita come un valore ALP inferiore di 1,67 volte l'ULN, bilirubina totale entro l'intervallo di normalità e riduzione dell'ALP di almeno il 15 %. I valori mancanti erano considerati una non-risposta. Per calcolare gli intervalli di confidenza (IC) al 95 % veniva utilizzato il test esatto di Fisher.

<sup>b</sup> Nello studio erano presenti 16 pazienti (7 %) che erano intolleranti e non ricevevano UDCA concomitante: 6 pazienti (8 %) nel braccio acido obeticolico 10 mg, 5 pazienti (7 %) nel braccio acido obeticolico in titolazione e 5 pazienti (7 %) nel braccio placebo.



<sup>c</sup> I pazienti erano randomizzati (1:1:1) per ricevere acido obeticolico 10 mg una volta al giorno per i 12 mesi dello studio, acido obeticolico in titolazione (5 mg una volta al giorno per i primi 6 mesi, con l'opzione di incrementare a 10 mg una volta al giorno per gli ultimi 6 mesi, se il paziente tollerava l'acido obeticolico ma aveva un livello di ALP non inferiore a 1,67 volte l'ULN e/o bilirubina totale superiore all'ULN, o una riduzione dell'ALP inferiore al 15 %) o placebo.

<sup>d</sup> Acido obeticolico in titolazione e acido obeticolico 10 mg rispetto al gruppo placebo. I valori p venivano ottenuti utilizzando il test di associazione generale di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per intolleranza a UDCA e livelli di ALP pretrattamento superiori a 3 volte l'ULN e/o con livelli di ALP maggiori di 2 volte l'ULN e/o con bilirubina totale maggiore dell'ULN.

<sup>e</sup> Le percentuali di risposta venivano calcolate in base all'analisi del caso osservata ( $[n = \text{responder osservato}] / [N = \text{popolazione Intention-to-treat (ITT)}]$ ); la percentuale di pazienti con valori al mese 12 era 86 %, 91 % e 96 % per i bracci acido obeticolico 10 mg, acido obeticolico in titolazione e placebo, rispettivamente.

<sup>f</sup> Il valore medio basale di bilirubina totale era 0,65 mg/dl e rientrava nell'intervallo di normalità (ovvero inferiore o uguale all'ULN) nel 92 % dei pazienti arruolati.

### Riduzione media in ALP

Riduzioni medie in ALP sono state osservate già dalla settimana 2 e mantenute fino al mese 12 per pazienti che venivano mantenuti alla stessa dose per tutti i 12 mesi. Per i pazienti nel braccio di titolazione in cui la dose di acido obeticolico veniva aumentata da 5 mg una volta al giorno a 10 mg una volta al giorno, venivano osservate ulteriori riduzioni di ALP al mese 12 nella maggior parte dei pazienti.

### Riduzione media di gammaglutamil transferasi (GGT)

La riduzione media (IC 95 %) di GGT era di 178 (137, 219) U/L nel braccio acido obeticolico 10 mg, 138 (102, 174) U/L nel braccio acido obeticolico in titolazione e 8 (-32, 48) U/L nel braccio placebo.

### Monoterapia

Cinquantuno pazienti affetti da PBC con livelli di ALP al basale non inferiori a 1,67 volte l'ULN e/o con bilirubina totale maggiore dell'ULN sono stati valutati per una risposta biochimica all'acido obeticolico utilizzato in monoterapia (24 pazienti ricevevano acido obeticolico 10 mg una volta al giorno e 27 pazienti ricevevano placebo) in un'analisi di dati raggruppati provenienti da uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 12 mesi (POISE) e da uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 3 mesi. Al mese 3, 9 (38 %) pazienti trattati con acido obeticolico ottenevano una risposta all'endpoint composito, rispetto a 1 (4 %) paziente trattato con placebo. La riduzione media (IC 95 %) di ALP nei pazienti trattati con acido obeticolico era di 246 (165, 327) U/L rispetto a un aumento di 17 (-7, 42) U/L nei pazienti trattati con placebo.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ocaliva in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per PBC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'acido obeticolico viene assorbito con concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{\max}$ ) che si ottengono in un tempo mediano ( $t_{\max}$ ) di circa 2 ore. La co-somministrazione di cibo non altera il grado di assorbimento dell'acido obeticolico.

## Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche dell'acido obeticolico e dei suoi coniugati nell'uomo è maggiore del 99 %. Il volume di distribuzione di acido obeticolico è 618 L. I volumi di distribuzione di acido glico- e tauro-obeticolico non sono stati determinati.

## Biotrasformazione

L'acido obeticolico si coniuga con glicina e taurina nel fegato e viene secreto nella bile. Questi coniugati di glicina e taurina dell'acido obeticolico vengono assorbiti nel piccolo intestino realizzando un ricircolo enteroepatico. I coniugati possono essere deconiugati nell'ileo e nel colon dal microbiota intestinale, con conversione in acido obeticolico che può essere riassorbito o escreto nelle feci, la principale via di eliminazione.

Dopo somministrazione quotidiana di acido obeticolico, era presente accumulo dei coniugati di glicina e taurina dell'acido obeticolico che avevano attività farmacologiche *in vitro* simili al farmaco originario. I rapporti metabolita-farmaco originario dei coniugati di glicina e taurina dell'acido obeticolico erano rispettivamente 13,8 e 12,3, dopo somministrazione giornaliera. Si forma anche un ulteriore terzo metabolita dell'acido obeticolico, 3-glucuronide, ma questo sembra avere attività farmacologica minima.

## Eliminazione

Dopo somministrazione di acido obeticolico radiomarcato, oltre l'87 % viene escreto nelle feci. L'escrezione urinaria è inferiore al 3 %.

## Proporzionalità dose/tempo

In seguito alla somministrazione di dosi multiple di 5, 10 e 25 mg una volta al giorno per 14 giorni, le esposizioni sistemiche di acido obeticolico sono aumentate in proporzione con la dose. Le esposizioni di acido glico- e acido tauro-obeticolico, e di acido obeticolico totale aumentano più che proporzionalmente con la dose.

## Popolazioni speciali

### *Pazienti anziani*

Esistono dati di farmacocinetica limitati nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni). L'analisi farmacocinetica della popolazione, sviluppata utilizzando i dati provenienti da pazienti di età non superiore a 65 anni, indicava che l'età non sembrava influenzare in modo significativo la clearance dell'acido obeticolico dal circolo.

### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con l'acido obeticolico in pazienti di età inferiore a 18 anni.

### *Sesso*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che il sesso non influenza la farmacocinetica dell'acido obeticolico.

### *Razza*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la razza non sembra influenzare la farmacocinetica dell'acido obeticolico.

### Compromissione della funzionalità renale

In uno studio dedicato di farmacocinetica condotto impiegando una dose singola di 25 mg di acido obeticolico, l'esposizione plasmatica all'acido obeticolico e ai suoi coniugati è risultata aumentata approssimativamente da 1,4 a 1,6 volte in soggetti con compromissione della funzionalità renale lieve (eGFR con modifica della dieta nella malattia renale [MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*]  $\geq 60$  e  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderata (eGFR con MDRD  $\geq 30$  e  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e grave (eGFR con MDRD  $\geq 15$  e  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) rispetto a soggetti con funzionalità renale normale. Questo modesto incremento non è considerato clinicamente rilevante.

### Compromissione della funzionalità epatica

L'acido obeticolico viene metabolizzato nel fegato e nell'intestino. L'esposizione sistemica all'acido obeticolico, ai suoi coniugati attivi ed agli acidi biliari endogeni è aumentata nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave (Classe B e C di Child-Pugh rispettivamente) rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

L'impatto della compromissione della funzionalità epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) sulla farmacocinetica dell'acido obeticolico è risultato trascurabile, pertanto nessun aggiustamento della dose è necessario per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve.

Nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata e grave (Classe A, B e C di Child-Pugh rispettivamente), l'AUC media dell'acido obeticolico totale, somma dell'acido obeticolico e dei suoi due coniugati attivi, aumentava di 1,13, 4 e 17 volte, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale a seguito della somministrazione di una singola dose di 10 mg di acido obeticolico.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per fertilità, della riproduzione e dello sviluppo.

La somministrazione orale di acido obeticolico al di sopra del NOAEL in topi, ratti e cani in studi cardine di tossicità a dosi ripetute ha portato principalmente a effetti sul sistema epatobiliare. Questi comprendevano aumento del peso del fegato, alterazioni nei parametri chimici sierologici (ALT, AST, LDH, ALP, GGT e/o bilirubina) e alterazioni macroscopiche/microscopiche. Tutte le modificazioni erano reversibili sospendendo l'assunzione ed erano coerenti con la tossicità dose-limitante nell'uomo e la prevedevano (l'esposizione sistemica al NOAEL era fino a 24 volte più elevata rispetto a quella vista alla dose massima raccomandata nell'uomo). In uno studio sulla tossicità pre e postnatale nei ratti, è stato trovato tauro-coniugato di acido obeticolico in cuccioli di ratto allattati da madri a cui veniva somministrato acido obeticolico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato (E 1203)

Biossido di titanio (E 171)  
Macrogol (3350) (E 1521)  
Talco (E 553b)  
Ossido di ferro giallo (E 172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino e sigillatura a induzione con foglio di alluminio.

Contenuto delle confezioni: 30 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2016

Data del rinnovo più recente: 9 novembre 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

16 dicembre 2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Regno Unito

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p><b>Studio interventistico 747-302:</b>            Descrizione: Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Ocaliva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio 747-302, uno studio multicentrico di conferma, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare il beneficio clinico associato al trattamento con Ocaliva nei pazienti con PBC che non rispondano o siano intolleranti al trattamento con UDCA sulla base di endpoint clinici.</p> <p>Razionale: valutare l'effetto dell'acido obeticolico sugli esiti clinici in soggetti con PBC</p>	<p>Relazione finale: 2023</p>
<p><b>Studio interventistico 747-401:</b>            Descrizione: Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Ocaliva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio 747-401, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di Ocaliva in pazienti con PBC e compromissione della funzionalità epatica da moderato a grave.</p> <p>Razionale: valutare le incertezze legate alla mancanza di dati in una popolazione con una malattia epatica più avanzata</p>	<p>Relazione finale: 2023</p>



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA da 5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film  
acido obeticolico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di acido obeticolico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1139 001 30 compresse rivestite con film  
EU/1/16/1139/003 100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ocaliva 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE da 5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ocaliva 5 mg, compresse rivestite con film  
acido obeticolico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di acido obeticolico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1139/001 30 compresse rivestite con film  
EU/1/16/1139/003 100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA da 10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film  
acido obeticolico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di acido obeticolico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1139 002 30 compresse rivestite con film  
EU/1/16/1139/004 100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ocaliva 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE da 10 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film  
acido obeticolico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di acido obeticolico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1139/002 30 compresse rivestite con film  
EU/1/16/1139/004 100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film acido obeticolico

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ocaliva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ocaliva
3. Come prendere Ocaliva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ocaliva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ocaliva e a cosa serve**

Ocaliva contiene il principio attivo acido obeticolico (recettore X farnesoide) che contribuisce a migliorare la funzionalità del fegato, riducendo la produzione e l'accumulo di bile nel fegato e riducendo anche l'infiammazione.

Questo medicinale viene utilizzato per trattare i pazienti adulti affetti da un tipo di patologia del fegato nota come colangite biliare primitiva, da solo o insieme ad un altro medicinale, l'acido ursodesossicolico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ocaliva**

##### **Non prenda Ocaliva**

- se è allergico all'acido obeticolico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è affetto da colangite biliare primitiva con cirrosi epatica e sintomi quali presenza di liquido nella pancia o stato confusionale (cirrosi epatica scompensata).
- se è affetto da un'ostruzione totale del tratto biliare (fegato, colecisti e dotti biliari).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ocaliva.

Il suo medico potrebbe dover interrompere o sospendere Ocaliva se il funzionamento del suo fegato peggiora. Il suo medico eseguirà degli esami del sangue per monitorare lo stato di salute del suo fegato prima di iniziare il trattamento e regolarmente da quel momento in poi.

Quando si assume Ocaliva può manifestarsi prurito che a volte può essere grave (prurito intenso o che interessa gran parte del corpo). Il suo medico può prescrivere altri medicinali per il trattamento del prurito o correggere la dose di Ocaliva. Se manifesta una forma di prurito difficile da tollerare, parli con il suo medico.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti.

### **Altri medicinali e Ocaliva**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta assumendo le cosiddette resine leganti gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesevelam) utilizzate per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue, in quanto potrebbero ridurre l'effetto di Ocaliva. Se assume uno di questi medicinali, assuma Ocaliva almeno da 4 a 6 ore prima o da 4 a 6 ore dopo l'assunzione della resina legante gli acidi biliari, in modo da lasciare quanto più tempo possibile tra i due farmaci.

I livelli di alcuni medicinali quali la teofillina (un medicinale per la respirazione) o la tizanidina (un medicinale che allevia la rigidità e la limitazione al movimento dei muscoli) potrebbero risultare aumentati e quindi è necessario il monitoraggio da parte del medico durante l'assunzione di Ocaliva. Il suo medico potrebbe dover monitorare anche l'efficacia della sua coagulazione del sangue qualora lei stia assumendo medicinali quali il warfarin (un medicinale che migliora il flusso del sangue) con Ocaliva.

### **Gravidanza**

Non esiste alcuna esperienza sull'uso di Ocaliva in gravidanza. A scopo precauzionale, non deve prendere Ocaliva se è in corso una gravidanza.

### **Allattamento**

Non è noto se tale medicinale passi nel latte materno. Il medico dovrà stabilire se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Ocaliva tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **Ocaliva contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Ocaliva**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare il trattamento con Ocaliva è necessario conoscere le condizioni del suo fegato. Deve essere accertato se è affetto da colangite biliare primitiva con cirrosi epatica e sintomi quali presenza di liquido nella pancia o stato confusionale (cirrosi epatica scompensata) o se ha un blocco completo del tratto biliare (fegato, colecisti e dotti biliari) (vedere paragrafo 2, Non prenda Ocaliva, Avvertenze e precauzioni).

La dose iniziale raccomandata è di una compressa rivestita con film da 5 mg una volta al giorno.

Il medico può modificare la sua dose in base alla funzionalità del suo fegato o nel caso in cui si

sviluppi un prurito difficile da sopportare.

A seconda della risposta del suo corpo dopo 6 mesi, il suo medico potrebbe aumentare la dose a 10 mg una volta al giorno. Il medico discuterà con lei ogni eventuale modifica della dose.

Può prendere Ocaliva con o senza cibo. Se prende resine leganti gli acidi biliari, prenda questo medicinale almeno da 4 a 6 ore prima o almeno da 4 a 6 ore dopo la resina legante gli acidi biliari (vedere paragrafo “Altri medicinali e Ocaliva”).

#### **Se prende più Ocaliva di quanto deve**

Se prende accidentalmente troppe compresse, potrebbe manifestare prurito o effetti indesiderati legati al fegato quali un ingiallimento della pelle. Si rivolga immediatamente a un medico o a un ospedale.

#### **Se dimentica di prendere Ocaliva**

Salti la dose mancata e prenda la dose successiva quando dovrebbe prenderla normalmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Ocaliva**

Deve continuare a prendere Ocaliva per tutto il tempo indicato dal medico. Non interrompa l'assunzione del medicinale senza aver parlato prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga al medico o al farmacista se manifesta prurito o se il prurito peggiora durante l'assunzione di questo medicinale. In generale il prurito è un effetto indesiderato molto comune (può interessare più di 1 persona su 10) che inizia entro il primo mese di trattamento con Ocaliva e di solito diventa meno grave nel tempo.

Altri possibili effetti indesiderati possono essere:

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

- dolore allo stomaco
- sensazione di stanchezza

#### **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- irregolarità legate agli ormoni tiroidei
- capogiri
- battito cardiaco veloce o irregolare (palpitazioni)
- dolore nella bocca e nella gola
- stipsi
- pelle pruriginosa, secca e/o arrossata (eczema)
- eruzione cutanea
- dolori articolari
- mani e piedi gonfi
- febbre

#### **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati dopo la commercializzazione di Ocaliva, ma non se ne conosce la frequenza:

- insufficienza epatica
- aumento della bilirubina (esame del sangue per la funzione del fegato)

- colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero)
- formazione di cicatrici nel fegato (cirrosi)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Ocaliva**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ocaliva**

- Il principio attivo è acido obeticolico.
  - Ocaliva 5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di acido obeticolico.
  - Ocaliva 10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di acido obeticolico.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina (E 460), sodio amido glicolato (Tipo A) (vedere paragrafo 2 "Ocaliva contiene sodio"), magnesio stearato.
  - Rivestimento con film: Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E 1203), biossido di titanio (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talco (E 553b), ossido di ferro giallo (E 172).

### **Descrizione dell'aspetto di Ocaliva e contenuto della confezione**

- Ocaliva 5 mg è una compressa rotonda da 8 mm, gialla, rivestita con film con "INT" su un lato e "5" sull'altro lato.
- Ocaliva 10 mg è una compressa triangolare da 8 mm × 7 mm, gialla, rivestita con film con "INT" su un lato e "10" sull'altro lato.

### Contenuto delle confezioni

Un flacone contenente 30 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Norge**

Abcur AB  
Sverige  
+47 800 16 689



**Ελλάδα**

GENESIS ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 87 71 500

**España**

Advanz Pharma Specialty

Medicine Spain, S.L.U

Tel: +34 900 834 88934 914 194  
970**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea

dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.