

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ocaliva 5 mg comprimidos recubiertos con película

Ocaliva 10 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ocaliva 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obeticólico.

Ocaliva 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obeticólico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Ocaliva 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo de 8 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «5» en la otra.

Ocaliva 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido triangular de 8 mm × 7 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «10» en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Ocaliva, en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Antes de iniciar el tratamiento con ácido obeticólico, se debe conocer el estado hepático del paciente. La dosis inicial y el ajuste de dosis por población de pacientes con CBP se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Pauta posológica por población de paciente con CBP**

<b>Estadificación/ Clasificación</b>	<b>No cirróticos o Child-Pugh A</b>	<b>Child-Pugh B o C o cirróticos descompensados</b>
<b>Inicio de dosis</b>	5 mg una vez al día	5 mg una vez a la semana
<b>Ajuste de dosis</b>	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la fosfatasa alcalina (FA) y/o bilirrubina total después de 6 meses de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, la dosis se debe ajustar aumentando a 10 mg una vez al día	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la FA y/o bilirrubina total después de 3 meses de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, la dosis se debe ajustar aumentando a 5 mg dos veces a la semana (con al menos 3 días de diferencia) y a posteriori a 10 mg dos veces a la semana (con al menos 3 días de diferencia) basado en la respuesta y tolerabilidad
<b>Dosis máxima</b>	10 mg una vez al día	10 mg dos veces a la semana (con al menos 3 días de diferencia)

No se requiere ajustar la dosis del AUDC concomitante a los pacientes que reciben tratamiento con ácido obeticólico.

*Control y ajuste de la dosis en caso de prurito intenso*

Entre las estrategias de control se incluyen la adición de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos.

Para los pacientes que experimenten intolerancia grave debida al prurito, se deben considerar una o más de las siguientes alternativas:

*Para pacientes no cirróticos o Child-Pugh A*

- La dosis de ácido obeticólico se puede reducir a:
  - 5 mg en días alternos para los pacientes que no toleren la dosis de 5 mg una vez al día
  - 5 mg una vez al día para los pacientes que no toleren la dosis de 10 mg una vez al día
- La dosis de ácido obeticólico se puede interrumpir de forma temporal durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida.
- Se puede aumentar la dosis a 10 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima.

*Para pacientes Child-Pugh B o C o pacientes cirróticos descompensados*

- La dosis de ácido obeticólico se puede reducir a:
  - 5 mg una vez a la semana, para pacientes intolerantes a 5 mg dos veces a la semana
  - 10 mg una vez a la semana, para pacientes intolerantes a 10 mg dos veces a la semana
- La dosis de ácido obeticólico se puede interrumpir de forma temporal durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida si procede.
- Se puede aumentar la dosis a 10 mg dos veces a la semana, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima.

Se puede considerar interrumpir el tratamiento con ácido obeticólico si el paciente sigue presentando un prurito persistente e intolerable.

### *Resinas secuestradoras de ácidos biliares*

Los pacientes tratados con resinas secuestradoras de ácidos biliares deben tomar el ácido obeticólico al menos de 4 a 6 horas antes o de 4 a 6 horas después de haber tomado la resina secuestradora de ácidos biliares o con un intervalo lo más amplio posible entre uno y otra (ver sección 4.5).

### *Dosis olvidada*

Si se olvida una dosis, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar la programación normal en la siguiente dosis. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### *Poblaciones especiales*

#### *Insuficiencia hepática*

Ver tabla 1 para recomendaciones de dosis. Además, ver las secciones 4.4 y 5.2.

#### *Personas de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2).

#### *Afectación renal*

Existen datos limitados sobre pacientes con afectación renal leve o moderada y no existen datos sobre aquellos con afectación renal grave. Los pacientes con afectación renal no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

El uso de ácido obeticólico en la población pediátrica para el tratamiento de CBP no es apropiado.

### Forma de administración

Se tomará el comprimido por vía oral, acompañado o no de alimento.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción biliar completa.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Acontecimientos adversos hepáticos

Se ha observado un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que toman ácido obeticólico. También se han observado signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. Estos acontecimientos incluso se han producido en el primer mes de tratamiento. Los acontecimientos adversos hepáticos se han observado principalmente con dosis más altas que la dosis máxima recomendada de 10 mg, una vez al día (ver sección 4.9). Tras la comercialización, se han notificado casos graves de daño hepático y muerte con una pauta más frecuente de ácido obeticólico que la recomendada en los pacientes que presenten disminución de la función hepática de moderada a grave).

Después del inicio del tratamiento, se debe controlar la progresión de la CBP en todos los pacientes con una evaluación clínica y de laboratorio para determinar si es necesario ajustar la dosis. A los pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos con evidencia en las pruebas de laboratorio de empeoramiento de la función hepática y/o progresión a cirrosis, se les debe controlar de manera más cuidadosa. La frecuencia de administración se debe reducir para los pacientes con progresión a enfermedad avanzada (es decir, desde Child-Pugh A hasta Child-Pugh B o C) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

### Prurito intenso

Se ha notificado la aparición de prurito intenso en el 23 % de los pacientes del grupo de ácido obeticólico 10 mg, en el 19 % de los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico y en el 7 % de los del grupo de placebo. La mediana de tiempo de aparición del prurito intenso fue de 11, 158 y 75 días para los grupos de pacientes que tomaban 10 mg de ácido obeticólico, una dosis ajustada de ácido obeticólico y el placebo, respectivamente. Entre las estrategias de control se incluye el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos, la reducción de la dosis, la disminución de la frecuencia de administración de la dosis y/o la interrupción temporal de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, «exento de sodio».

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Medicamentos que afectan al ácido obeticólico

#### Resinas secuestradoras de los ácidos biliares

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares, como la colestiramina, el colestipol o el colesevelam, adsorben los ácidos biliares y reducen su absorción, por lo que pueden disminuir la eficacia del ácido obeticólico. Cuando se administren resinas secuestradoras de ácidos biliares de manera concomitante, el ácido obeticólico debe tomarse al menos de 4 a 6 horas antes o de 4 a 6 horas después de la resina o dejando un intervalo de tiempo lo más amplio posible.

### Medicamentos afectados por el ácido obeticólico

#### Warfarina

El cociente internacional normalizado (INR) disminuye después de administrar de forma conjunta warfarina y ácido obeticólico. Habría que vigilar la evolución del INR y, en caso necesario, ajustar la dosis de warfarina para mantener el intervalo de INR deseado cuando se administren de forma conjunta ácido obeticólico y warfarina.

#### Interacción con sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho

El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP1A2. Se recomienda la monitorización terapéutica de los sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y tizanidina).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de ácido obeticólico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ocaliva durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el ácido obeticólico se excreta en la leche materna. De acuerdo con los datos obtenidos de los estudios en animales y las características farmacológicas deseadas, no se prevé que el

ácido obeticólico interfiera en la lactancia ni en el crecimiento o el desarrollo de un niño amamantado con leche materna (ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Ocaliva tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no muestran ningún efecto directo ni indirecto sobre la fertilidad o la reproducción (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ocaliva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron prurito (63 %) y astenia (22 %). La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue el prurito. La mayoría de casos de prurito se produjo en el primer mes de tratamiento y, por lo general, remitió con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ácido obeticólico se indican en la siguiente tabla de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con CBP**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>
Trastornos endocrinos		Disfunción tiroidea
Trastornos del sistema nervioso		Mareo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Dolor y molestias abdominales	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Eczema, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Edema periférico, pirexia

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Interrupción del tratamiento

Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron el 1 % (prurito) en el grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico y el 11 % (prurito y cansancio) en el grupo tratado con 10 mg de ácido obeticólico.

### Prurito

Alrededor del 60 % de los pacientes tenía antecedentes de prurito antes de la inclusión en el estudio de fase III. El prurito suele aparecer en el primer mes de tratamiento.

Comparados con los pacientes del grupo que comenzó a tomar 10 mg de ácido obeticólico una vez al día, los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico experimentaron una menor incidencia de prurito (70 % y 56 %, respectivamente) y una tasa más baja de interrupción del tratamiento debida al prurito (10 % y 1 % respectivamente).

Los porcentajes de pacientes que precisaron una intervención (p. ej., ajustes de la dosis, interrupciones del tratamiento o inicio de un tratamiento con antihistamínicos o con resinas secuestradoras de los ácidos biliares) fueron el 41 % del grupo que tomaba 10 mg de ácido obeticólico, el 34 % del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico y el 19 % del grupo de placebo.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La dosis única más alta de ácido obeticólico a la que han estado expuestos voluntarios sanos ha sido la de 500 mg. Se han administrado dosis repetidas de 250 mg durante 12 días consecutivos y algunos sujetos experimentaron prurito y aumentos reversibles de las transaminasas hepáticas. En los pacientes con CBP que recibieron 25 mg de ácido obeticólico una vez al día (2,5 veces la dosis máxima recomendada) o 50 mg una vez al día (5 veces la dosis máxima recomendada), se refirió un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de reacciones adversas hepáticas (p. ej., ascitis, brote de colangitis biliar primaria, ictericia de nueva aparición) y aumento de las transaminasas y la bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]). En caso de producirse una sobredosis, se debe observar con cuidado a los pacientes y proporcionarles las medidas adecuadas de soporte, según corresponda.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar y hepática, ácidos biliares y derivados. Código ATC: A05AA04

### Mecanismo de acción

El ácido obeticólico es un potente agonista selectivo del receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear que se expresa en grandes cantidades en el hígado y el intestino. Se cree que el FXR es un regulador clave de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas. La activación del FXR reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares al suprimir la

síntesis *de novo* desde colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la coleresis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares.

### Eficacia clínica y seguridad

En un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de 12 meses de duración (POISE) se evaluaron la eficacia y la seguridad del ácido obeticólico en 216 pacientes con CBP que llevaban tomando AUDC durante al menos 12 meses (dosis estable durante  $\geq 3$  meses) o que no toleraban el AUDC y no habían recibido AUDC por un período  $\geq 3$  meses. Se incluyó a los pacientes en el ensayo si la fosfatasa alcalina (FA) excedía al menos en 1,67 veces el límite superior de normalidad (LSN) y/o si la bilirrubina total superaba el LSN pero era inferior a 2 veces el LSN. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (1:1:1) para que recibieran una vez al día placebo, 10 mg de ácido obeticólico o una dosis ajustada de ácido obeticólico (5 mg de dosis ajustada a 10 mg durante 6 meses dependiendo de la respuesta terapéutica/tolerabilidad). La mayoría (93 %) de los pacientes recibió tratamiento junto con AUDC y un pequeño número de pacientes (7 %) que no toleraba el AUDC recibió placebo, ácido obeticólico (10 mg) o bien ácido obeticólico con ajuste de dosis (de 5 mg a 10 mg) en monoterapia. Se midieron la FA y la bilirrubina total como variables categóricas en el criterio de valoración principal compuesto, y también como variables continuas a lo largo del tiempo.

La población en estudio estaba formada predominantemente por mujeres (91 %) y por personas de raza blanca (94 %). La edad media era de 56 años y la mayoría de pacientes tenía menos de 65 años. Los valores medios iniciales de FA oscilaron entre 316 U/L y 327 U/L. Los valores medios iniciales de bilirrubina total variaron entre 10  $\mu\text{mol/L}$  y 12  $\mu\text{mol/L}$  en todos los grupos de tratamiento; los valores del 92 % de los pacientes se situaban dentro del rango de normalidad.

El tratamiento con 10 mg de ácido obeticólico o con una dosis ajustada de ácido obeticólico (de 5 a 10 mg) produjo aumentos clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,0001$ ) con respecto al placebo en el número de pacientes que logró el criterio de valoración principal compuesto en todos los puntos durante el estudio (consultar tabla 3). Las respuestas se produjeron incluso ya en las 2 primeras semanas y dependieron de la dosis (comparación de la dosis de 5 mg de ácido obeticólico con la de 10 mg al cabo de 6 meses,  $p = 0,0358$ ).

**Tabla 3. Porcentaje de pacientes con CBP que lograron el criterio de valoración principal compuesto<sup>a</sup> en el mes 6 y en el mes 12, por grupos de tratamiento con o sin AUDC<sup>b</sup>**

	Ácido obeticólico 10 mg <sup>c</sup> (N = 73)	Ácido obeticólico Ajuste de la dosis <sup>c</sup> (N = 70)	Placebo (N = 73)
<b>Mes 6</b>			
Pacientes que responden, n (%) IC 95 % correspondiente	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
valor p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NC
<b>Mes 12</b>			
Pacientes que responden, n (%) IC 95 % correspondiente	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
valor p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NC
<b>Componentes del criterio de valoración principal<sup>c</sup></b>			
FA inferior a 1,67 veces LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución del valor de FA de al menos el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)



	<b>Ácido obeticólico 10 mg<sup>c</sup> (N = 73)</b>	<b>Ácido obeticólico Ajuste de la dosis<sup>c</sup> (N = 70)</b>	<b>Placebo (N = 73)</b>
Bilirrubina total menor o igual que el LSN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> Porcentaje de sujetos que alcanza una respuesta, definida como un valor de FA inferior a 1,67 veces el LSN, un valor de bilirrubina total dentro del rango de normalidad y una disminución del valor de FA de al menos el 15 %. Los valores omitidos se trataron como si no hubiera ocurrido ninguna respuesta. Se utilizó el test exacto de Fisher para calcular los intervalos de confianza (IC) del 95 %.

<sup>b</sup> En el ensayo participaron 16 pacientes (7 %) que no toleraban el AUCD y por ello no recibieron tratamiento simultáneo con este medicamento: 6 pacientes (8 %) del grupo de ácido obeticólico 10 mg, 5 pacientes (7 %) del grupo con ajuste de dosis de ácido obeticólico y 5 pacientes (7 %) del grupo de placebo.

<sup>c</sup> Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para que recibieran 10 mg de ácido obeticólico una vez al día durante los 12 meses que duró el ensayo, o bien una dosis ajustada de ácido obeticólico (5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses, con la opción de aumentar la dosis a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses, si el paciente toleraba bien ácido obeticólico pero tenía un valor de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y/o un valor de bilirrubina total por encima del LSN o una reducción del valor de FA menor del 15 %), o bien un placebo.

<sup>d</sup> Ajuste de la dosis de ácido obeticólico y tratamiento con ácido obeticólico 10 mg frente al placebo. Los valores p se obtienen mediante la prueba de asociación general de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la intolerancia al AUCD y por valores previos al tratamiento de FA mayores que el triple del LSN y/o de ASAT mayores que el doble del LSN y/o de bilirrubina total mayores que el LSN.

<sup>e</sup> Se calcularon las tasas de respuesta basándose en el análisis de casos observados (p. ej., [n = pacientes observados que respondieron]/[N = población con intención de tratar (ITT)]); los porcentajes de pacientes con valores al cabo de 12 meses fueron del 86 %, 91 % y 96 % respectivamente para los grupos de 10 mg de ácido obeticólico, ajuste de la dosis de ácido obeticólico y placebo.

<sup>f</sup> El valor medio de bilirrubina total fue de 0,65 mg/dl, que se encontraba dentro del rango de normalidad (es decir, menor o igual que el LSN) en el 92 % de los pacientes inscritos.

#### Reducción media de la FA

Se observaron reducciones medias de FA ya en la semana 2 que se mantuvieron hasta el mes 12 en los pacientes que tomaron la misma dosis hasta finalizar 12 meses de tratamiento. En cuanto a los pacientes del grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico en el que la dosis de ácido obeticólico se aumentó de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día, se observaron descensos adicionales de la FA en el mes 12 en la mayoría de pacientes.

#### Reducción media de la gamma-glutamil transferasa (GGT)

La reducción media (IC del 95 %) de la GGT fue de 178 (137, 219) U/L en el grupo de 10 mg de ácido obeticólico, 138 (102, 174) U/L en el grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico y 8 (-32, 48) U/L en el grupo de placebo.

#### Monoterapia

Se evaluaron 51 pacientes con CBP que tenían un valor inicial de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y/o un valor de bilirrubina total por encima del LSN para conocer su respuesta bioquímica al ácido obeticólico en monoterapia (24 pacientes recibieron 10 mg de ácido obeticólico una vez al día y 27 pacientes recibieron placebo) realizando un análisis agrupado de los datos del estudio aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses de duración (POISE) y de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses de duración. Al cabo del mes 3, 9 pacientes (38 %) tratados con ácido obeticólico consiguieron alcanzar el criterio de valoración compuesto, en comparación con 1 paciente (4 %) tratado con placebo. La reducción media (IC 95 %) del valor de FA en los pacientes tratados con ácido obeticólico fue de 246 (165, 327) U/L comparado con un aumento de 17 (-7, 42) U/L en los pacientes tratados con placebo.

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ocaliva en todos los subgrupos de la población pediátrica en la CBP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El ácido obeticólico se absorbe y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) tras una mediana de tiempo ( $t_{max}$ ) de aproximadamente 2 horas. La administración junto con alimento no altera el grado de absorción del ácido obeticólico.

### Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas humanas del ácido obeticólico y sus conjugados es superior al 99 %. El volumen de distribución del ácido obeticólico es de 618 l. No se ha determinado el volumen de distribución de los ácidos tauro-obeticólico y glico-obeticólico.

### Biotransformación

El ácido obeticólico se conjuga con glicina o taurina en el hígado y se segrega a la bilis. El intestino delgado absorbe estos conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico, lo que da lugar a su recirculación enterohepática. Los conjugados pueden desconjugarse en el íleon y el colon por la acción de la microbiota intestinal, con la consiguiente conversión en ácido obeticólico que puede reabsorberse o bien excretarse a través de las heces, la vía principal de eliminación.

Después de administrar diariamente ácido obeticólico, se produjo una acumulación de conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico que tienen actividades farmacológicas *in vitro* similares a las del fármaco precursor. Tras la administración diaria, la relación entre los metabolitos (conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico) y el fármaco precursor alcanzó 13,8 y 12,3 respectivamente. También se forma un tercer metabolito del ácido obeticólico, el 3-glucuronido, pero se considera que su actividad farmacológica es mínima.

### Eliminación

Después de la administración de ácido obeticólico radiomarcado, más del 87 % se excreta en las heces. La excreción por la orina es inferior al 3 %.

### Proporcionalidad de dosis/tiempo

Después de la administración durante 14 días de dosis múltiples de 5, 10 y 25 mg una vez al día, la exposición sistémica al ácido obeticólico aumentó proporcionalmente a la dosis. Las exposiciones a los ácidos glico- y tauro-obeticólico y al ácido obeticólico total aumentan en un grado supraproporcional a la dosis.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados sobre farmacocinética en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años). El análisis farmacocinético poblacional, elaborado con datos de pacientes de hasta 65 años, indicó que no se espera que la edad influya de manera significativa en el aclaramiento del ácido obeticólico de la circulación.

### Población pediátrica

No se han realizado estudios de farmacocinética con ácido obeticólico en pacientes menores de 18 años.

### Sexo

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el sexo no influye en la farmacocinética del ácido obeticólico.

### Raza

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que no se prevé que la raza influya en la farmacocinética del ácido obeticólico.

### Insuficiencia renal

El ácido obeticólico apenas se elimina por vía renal; en la orina se recupera menos del 3 % de la dosis. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, la función renal no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del ácido obeticólico.

### Insuficiencia hepática

El ácido obeticólico se metaboliza en el hígado y en el intestino. La exposición sistémica al ácido obeticólico, sus conjugados activos y los ácidos biliares endógenos se incrementa en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C, respectivamente) si se compara con la del grupo control sano. Por tanto, se requiere una pauta posológica modificada para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave con el objeto de conseguir una exposición plasmática similar a la de los pacientes sin dicha insuficiencia (ver sección 4.2).

El efecto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) en la farmacocinética del ácido obeticólico fue insignificante, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve.

En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (Child-Pugh A, B y C, respectivamente), la AUC media del ácido obeticólico total (la suma del ácido obeticólico y sus dos conjugados) aumentó 1,13, 4 y 17 veces respectivamente, en comparación con la de sujetos con una función hepática normal después de la administración de una dosis única de 10 mg de ácido obeticólico.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

La administración oral de una cantidad de ácido obeticólico mayor que el NOAEL a ratones, ratas y perros en estudios fundamentales de toxicidad con dosis repetida dio lugar primordialmente a efectos

en el sistema hepatobiliar. Entre estos cabe mencionar el aumento del peso del hígado, alteraciones en los parámetros de bioquímica sérica (ALT, AST, LDH, FA, GGT y/o bilirrubina) y alteraciones macroscópicas y microscópicas. Todos los cambios revirtieron al interrumpir la dosis y confirman a la vez que predicen la toxicidad limitante de la dosis en seres humanos (la exposición sistémica al NOAEL fue hasta 24 veces superior a la observada con la dosis máxima recomendada para los seres humanos). En un estudio de toxicidad pre- y postnatal en ratas se detectó el conjugado del ácido obeticólico con la taurina en crías amamantadas por madres tratadas con ácido obeticólico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)  
Glicolato sódico de almidón (tipo A)  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E 1203)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol (3350) (E 1521)  
Talco (E 553b)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

4 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños y precinto de inducción de aluminio.

Tamaños de envases: 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intercept Pharma International Ltd.

Ormond Building  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1139/001

EU/1/16/1139/002

EU/1/16/1139/003

EU/1/16/1139/004

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 de diciembre de 2016

Fecha de la última renovación: 11 de enero de 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p><b>Estudio de intervención 747-302:</b>  Descripción: para confirmar la eficacia y la seguridad de Ocaliva, el TAC deberá realizar y remitir los resultados del estudio 747-302, un estudio multicéntrico confirmatorio, con diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para investigar el beneficio clínico asociado al tratamiento con Ocaliva de pacientes con CBP que o bien no responden al tratamiento con AUDC o muestran intolerancia al mismo de acuerdo con los criterios clínicos.  Justificación: investigar el efecto del ácido obeticólico sobre los resultados clínicos de los sujetos con CBP.</p>	Informe final: 2023
<p><b>Estudio de intervención 747-401</b>  Descripción: para confirmar la eficacia y la seguridad de Ocaliva, el TAC deberá realizar y remitir los resultados del estudio 747-401, un estudio con diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de Ocaliva entre pacientes con CBP y una afectación hepática moderada o grave.  Justificación: investigar la incertidumbre asociada a la falta de datos en una población con hepatopatía más avanzada</p>	Informe final: 2023



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA 5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película  
ácido obeticólico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obeticólico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intercept Pharma International Ltd.  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1139/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1139/003 100 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

OCALIVA 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO 5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película  
ácido obeticólico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obeticólico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intercept Pharma International Ltd.  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1139/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1139/003 100 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA 10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película  
ácido obeticólico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obeticólico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intercept Pharma International Ltd.  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1139/002 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1139/004 100 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

OCALIVA 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO 10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película  
ácido obeticólico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obeticólico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intercept Pharma International Ltd.  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1139/002 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1139/004 100 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

### Ocaliva 5 mg comprimidos recubiertos con película Ocaliva 10 mg comprimidos recubiertos con película ácido obeticólico

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ocaliva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ocaliva
3. Cómo tomar Ocaliva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ocaliva
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ocaliva y para qué se utiliza

Ocaliva tiene como principio activo el ácido obeticólico (agonista del receptor X farnesoide) que contribuye a mejorar el funcionamiento del hígado al reducir la producción y la acumulación de bilis dentro del hígado y también la inflamación.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de adultos que padecen un tipo de enfermedad del hígado conocida como colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria), ya sea por sí solo o junto con otro medicamento llamado ácido ursodesoxicólico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ocaliva

##### No tome Ocaliva

- si es alérgico al ácido obeticólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene obstrucción completa de las vías biliares (hígado, vesícula y conductos biliares).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ocaliva.

Puede que su médico necesite ajustar la dosis de Ocaliva si su función hepática empeora. Su médico le hará análisis de sangre para controlar el estado de su hígado al iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Puede ocurrir prurito al tomar Ocaliva y a veces puede llegar a ser considerable (picor intenso o picor en gran parte del cuerpo). Su médico puede recetarle otros medicamentos para el tratamiento del prurito o ajustar su dosis de Ocaliva. Consulte a su médico si experimenta prurito difícilmente

tolerable.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no está indicado para su uso en niños y adolescentes.

### **Otros medicamentos y Ocaliva**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando medicamentos denominados resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) para reducir los niveles de colesterol en la sangre, ya que muchos de estos medicamentos pueden reducir el efecto de Ocaliva. Si toma alguno de estos medicamentos, debe tomar Ocaliva al menos de 4 a 6 horas antes o de 4 a 6 horas después de tomar la resina secuestradora de ácidos biliares, dejando el mayor intervalo de tiempo posible.

Es posible que aumenten los niveles de ciertos medicamentos como la teofilina (medicamento que ayuda a respirar) o la tizanidina (medicamento que alivia la rigidez y la espasticidad de los músculos) y su médico debe controlar su uso mientras esté tomando Ocaliva. Su médico podría necesitar controlar cómo se coagula su sangre si toma medicamentos del tipo de la warfarina (medicamento que diluye la sangre) junto con Ocaliva.

### **Embarazo**

No existe experiencia sobre el uso de Ocaliva en el embarazo. Como medida de precaución, no debe tomar Ocaliva si está embarazada.

### **Lactancia**

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Su médico decidirá si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Ocaliva tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **Ocaliva contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## **3. Cómo tomar Ocaliva**

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada inicial es de un comprimido recubierto con película de 5 mg, una vez al día o una vez a la semana, por vía oral, dependiendo de la función hepática.

Su médico puede ajustar su dosis dependiendo de su función hepática o si experimenta un picor que resulte difícil de tolerar.

En función de cómo responda su organismo al cabo de 3 o 6 meses, el médico puede aumentar la dosis a 10 mg una vez al día o dos veces a la semana, dependiendo de la función hepática. Su médico hablará con usted sobre cualquier cambio posible en la dosis.

Puede tomar Ocaliva con o sin alimentos. Si toma resinas secuestradoras de ácidos biliares, debe tomar este medicamento al menos de 4 a 6 horas antes o al menos de 4 a 6 horas después de la resina

(ver la sección «Otros medicamentos y Ocaliva»).

#### **Si toma más Ocaliva del que debe**

Si toma demasiados comprimidos por error, podría experimentar picor o efectos adversos relacionados con el hígado, por ejemplo, la piel podría ponerse amarillenta. Acuda de inmediato a un médico o al hospital para recibir asistencia.

#### **Si olvidó tomar Ocaliva**

Sáltese la dosis perdida y tome la siguiente dosis siguiendo el horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Ocaliva**

Debe seguir tomando Ocaliva hasta que lo diga el médico. No deje de tomar el medicamento sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o farmacéutico si experimenta picor en la piel (prurito) o si se intensifica el picor mientras está tomando este medicamento. En general, el picor en la piel es un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) que comienza el primer mes del inicio del tratamiento con Ocaliva y suele disminuir de intensidad con el tiempo.

Otros posibles efectos adversos pueden ser:

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

- dolor de estómago
- sensación de cansancio

#### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Irregularidad de las hormonas tiroideas
- Mareos
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares (palpitaciones)
- Dolor en la boca y garganta
- Estreñimiento
- Picor, sequedad y/o piel enrojecida (eczema)
- Erupción en la piel
- Dolor en las articulaciones
- Hinchazón en las manos y los pies
- Fiebre

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Ocaliva**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Ocaliva

- El principio activo es el ácido obeticólico.
  - Ocaliva, comprimidos recubiertos con película de 5 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obeticólico.
  - Ocaliva, comprimidos recubiertos con película de 10 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obeticólico.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E 460), glicolato sódico de almidón (tipo A) (ver sección 2 «Ocaliva contiene sodio»), estearato de magnesio.
  - Cubierta del comprimido: alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E 1203), dióxido de titanio (E 171), macrogol (3350) (E 1521), talco (E 553b), óxido de hierro amarillo (E 172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Ocaliva 5 mg es un comprimido recubierto con película redondo y amarillo de 8 mm que lleva la inscripción «INT» por una cara y «5» por la otra cara del comprimido recubierto.
- Ocaliva 10 mg es un comprimido recubierto con película triangular y amarillo de 8 mm × 7 mm que lleva la inscripción «NT» por una cara y «10» por la otra cara del comprimido recubierto.

### Tamaño del envase

1 frasco con 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Intercept Pharma International Ltd.  
Ormond Building  
31 – 36 Ormond Quay Upper  
Dublin 7  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

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

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown

Craigavon  
BT63 5UA  
Reino Unido

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Tel.: +370 672 12222

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Тел: +359 88 6666096

**Luxembourg/Luxemburg**

Intercept Pharma Nederland B.V.,  
Pays-Bas/Niederlande  
Tél/Tel.: +352 27861461

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Tel.: +36 1 3192633

**Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Østrig  
Tlf: +46 70578 61 00

**Malta**

Intercept Pharma International Ltd.  
Irlanda  
Tel: +353 144 75 196

**Deutschland**

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

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Nederland  
Tel: +43 1 5037244

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Leedu  
Tel: +370 672 12222

**Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Østerrike  
Tlf: +46 70578 61 00

**Ελλάδα**

Intercept Pharma International Ltd.  
Ιρλανδία  
Τηλ: +353 144 75 196

**Österreich**

Intercept Pharma Austria GmbH  
Tel: +43 1928 4012

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Intercept Pharma France SAS  
Tél: +33 176 701 049

**Portugal**

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



**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Austrija  
Tel: +43 1 5037244

**Ireland**

Intercept Pharma International Ltd.  
Ireland  
Tel: +353 144 75 196

**Ísland**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Austurríki  
Tlf: +46 70578 61 00

**Italia**

Intercept Italia S.r.l.  
Tel: +39 0236026571

**Κύπρος**

Intercept Pharma International Ltd.  
Ιρλανδία  
Τηλ: +353 144 75 196

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Lietuva  
Tel: +370 672 12222

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Tel: +407 303 522 42

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Avstrija  
Tel: +43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Tel: +421 902 566 333

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Itävalta  
Tlf: +46 70578 61 00

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Österrike  
Tlf: +46 70578 61 00

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.