

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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 7,6 mm X 7,4 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 (nota anche come cirrosi biliare primitiva) 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.

La dose iniziale e la titolazione del dosaggio in base alla popolazione dei pazienti con PBC è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1: Regime posologico in base alla popolazione dei pazienti con PBC

Stadiazione/classificazione	Non cirrotici o Classe A di Child-Pugh	Classe B o C di Child-Pugh o cirrotici scompensati
Dosaggio iniziale	5 mg una volta al giorno	5 mg una volta alla settimana
Titolazione del dosaggio	Per i pazienti che non hanno raggiunto un'adeguata riduzione della fosfatasi alcalina (ALP) e/o della bilirubina totale dopo 6 mesi di trattamento e qualora il paziente tolleri l'acido obeticolico, titolare fino a 10 mg una volta al giorno	Per i pazienti che non hanno raggiunto un'adeguata riduzione della ALP e/o della bilirubina totale dopo 3 mesi di trattamento e qualora il paziente tolleri l'acido obeticolico, titolare fino a 5 mg due volte alla settimana (con un intervallo di almeno 3 giorni) e successivamente a 10 mg due volte alla settimana (con un intervallo di almeno 3 giorni) in base alla risposta e alla tollerabilità
Dosaggio massimo	10 mg una volta al giorno	10 mg due volte alla settimana (con un intervallo di almeno 3 giorni)

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:

Per i pazienti non cirrotici o Classe A di Child-Pugh:

- Ridurre il dosaggio di acido obeticolico 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
- Interrompere temporaneamente l'assunzione di acido obeticolico per un massimo di 2 settimane, seguita da un nuovo inizio a dosaggio ridotto.
- Continuare ad aumentare il dosaggio a 10 mg una volta al giorno, se tollerato, per ottenere una risposta ottimale.

Per i pazienti Classe B o C di Child-Pugh o cirrotici scompensati:

- Ridurre il dosaggio di acido obeticolico a:
 - 5 mg una volta alla settimana, per pazienti intolleranti a 5 mg due volte alla settimana
 - 10 mg una volta alla settimana, per pazienti intolleranti a 10 mg due volte alla settimana
- Interrompere temporaneamente l'assunzione di acido obeticolico per un massimo di 2 settimane, seguita da un nuovo inizio a dosaggio ridotto, se possibile.
- Continuare ad aumentare il dosaggio a 10 mg due volte alla settimana, se tollerato, per ottenere una risposta ottimale.

Considerare la sospensione del trattamento con acido obeticolico per i pazienti che continuano a manifestare prurito intollerabile e persistente.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica

Vedere la Tabella 1 per le raccomandazioni posologiche. Inoltre, vedere paragrafi 4.4 e 5.2.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

Pazienti con insufficienza renale

Esistono dati limitati in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata e non esistono dati nell'insufficienza renale grave. Non è richiesto un aggiustamento della dose per pazienti con insufficienza 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 colangite biliare primitiva (PBC, Primary Biliary Cholangitis).

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione biliare completa

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Eventi avversi epatici

Incrementi di alanina amino transferasi (ALT) e aspartato amino transferasi (AST) sono stati osservati in pazienti che assumono acido obeticolico. Sono anche stati 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). Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati danni epatici gravi e decessi in concomitanza di assunzione di acido obeticolico ad una frequenza di somministrazione superiore rispetto a quella raccomandata nei pazienti con riduzione della funzionalità epatica da moderata a grave.

Dopo l'inizio della terapia tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la progressione della PBC con una valutazione clinica e di laboratorio per stabilire la necessità di un eventuale aggiustamento posologico. I pazienti con aumentato rischio di scompenso epatico, inclusi quelli con evidenze di laboratorio di un peggioramento della funzione epatica e/o progressione a cirrosi, devono essere monitorati con maggiore attenzione. La frequenza di somministrazione deve essere ridotta nei pazienti che progrediscono ad uno stadio avanzato di malattia (cioè, da Classe A di Child-Pugh a Classe B o C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prurito grave

Prurito grave è stato riportato nel 23% dei pazienti randomizzati nel braccio OCALIVA 10 mg al giorno, nel 19% dei pazienti nel braccio OCALIVA 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 OCALIVA 10 mg, OCALIVA 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali influenzati dall'acido obeticolico

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 monitoraggio terapeutico dei substrati di CYP1A2 con stretto indice terapeutico (es. teofillina e tizanidina).

Medicinali che influenzano l'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 4-6 ore prima o 4-6 ore dopo l'assunzione di una resina per gli acidi biliari o all'intervallo maggiore possibile.

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 acido obeticolico 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 farmacologia 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. Va presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con acido obeticolico considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 5.3).

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

L'acido obeticolico 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%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione si sono verificate nel 1% del braccio OCALIVA in titolazione e nell'11% del braccio OCALIVA 10 mg. 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 OCALIVA nel corso dello studio clinico di fase III 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 2. Frequenza delle reazioni avverse in pazienti con PBC*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
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 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

* Le reazioni avverse vengono definite come eventi che si verificano in una percentuale maggiore o uguale al 5% dei pazienti nel braccio di trattamento con acido obeticolico e con un'incidenza maggiore o uguale all'1% in più rispetto al braccio di trattamento con placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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 OCALIVA 10 mg, i pazienti nel braccio OCALIVA 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 del dosaggio, interruzioni del trattamento o inizio di antistaminici o di resine leganti gli acidi biliari) erano pari al 41% nel braccio OCALIVA 10 mg, al 34% nel gruppo OCALIVA 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. Nei pazienti con PBC che ricevevano OCALIVA 25 mg una volta al giorno (2,5 volte il dosaggio più alto raccomandato) o 50 mg una volta al giorno (5 volte il dosaggio più alto raccomandato), sono stati segnalati un aumento dose-dipendente dell'incidenza di reazioni avverse di tipo epatico (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, preparati a base di acidi biliari, 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.

Effetti farmacodinamici

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 di OCALIVA in 216 pazienti con PBC che assumevano UDCA da almeno 12 mesi (dose stabile da ≥ 3 mesi) o che non riuscivano a tollerare UDCA e non ricevevano UDCA da ≥ 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 x ULN ma minore di 2 x ULN. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per ricevere una volta al giorno placebo, OCALIVA 10 mg o OCALIVA 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, OCALIVA (10 mg) o OCALIVA 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 $\mu\text{mol/L}$ a 12 $\mu\text{mol/L}$ tra i bracci di trattamento, con il 92% di pazienti entro l'intervallo di normalità.

Rispetto al placebo il trattamento con OCALIVA 10 mg o OCALIVA 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 3). Le risposte si verificavano già dopo 2 settimane ed erano dose dipendenti (OCALIVA 5 mg rispetto a 10 mg a 6 mesi, $p = 0,0358$).

Tabella 3. Percentuale di pazienti con PBC che raggiungeva l'endpoint composito primario al mese 6 e al mese 12 con o senza UDCA^b

	OCALIVA 10 mg^c (N = 73)	OCALIVA Titolazione^c (N = 70)	Placebo (N=73)
Mese 6			
Responder, n (%) Corrispondente IC 95%	37 (51) 39%, 62%	24 (34) 23%, 45%	5 (7) 1%, 13%
Valore p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ND
Mese 12			
Responder, n (%) Corrispondente IC 95%	35 (48) 36%, 60%	32 (46) 34%, 58%	7 (10) 4%, 19%
Valore p ^d	< 0,0001	< 0,0001	ND
Componenti dell'endpoint primario^e			
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 ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a 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.

^b Nello studio erano presenti 16 pazienti (7%) che erano intolleranti e non ricevevano UDCA concomitante: 6 pazienti (8%) nel braccio OCALIVA 10 mg, 5 pazienti (7%) nel braccio OCALIVA in titolazione e 5 pazienti (7%) nel braccio placebo.

^c I pazienti erano randomizzati (1:1:1) per ricevere OCALIVA 10 mg una volta al giorno per i 12 mesi dello studio, OCALIVA 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 OCALIVA 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.

^d OCALIVA in titolazione e OCALIVA 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.

^e 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 OCALIVA 10 mg, OCALIVA in titolazione e placebo, rispettivamente.

^f 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 allo stesso dosaggio per tutti i 12 mesi. Per i pazienti nel braccio di titolazione in cui il dosaggio di OCALIVA veniva aumentato 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 OCALIVA 10 mg, 138 (102, 174) U/L nel braccio OCALIVA in titolazione e 8 (-48, 32) 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 a OICALIVA utilizzato in monoterapia (24 pazienti ricevevano OICALIVA 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 OICALIVA 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 OICALIVA 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 l'acido obeticolico 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 delle distribuzioni di acido obeticolico è 618 l. Il volume delle distribuzioni di acido glico- e tauro-obeticolico non è stato determinato.

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 aumentano 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 farmacocinetici limitati nei pazienti anziani (≥ 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 farmacocinetici 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.

Insufficienza renale

L'acido obeticolico ha un'eliminazione renale minima con meno del 3% della dose recuperata nelle urine. In base all'analisi farmacocinetica della popolazione, la funzionalità renale non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica dell'acido obeticolico.

Insufficienza 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 insufficienza epatica da moderata a grave (Classe B e C di Child-Pugh rispettivamente) rispetto ai controlli sani. Pertanto, per i pazienti con insufficienza epatica moderata o grave è necessaria una posologia modificata per ottenere livelli di esposizione plasmatica simile ai pazienti non affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

L'impatto dell'insufficienza epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) sulla farmacocinetica dell'acido obeticolico è risultata trascurabile, pertanto nessuna regolazione della dose è necessaria per i pazienti con insufficienza epatica lieve.

Nei soggetti con insufficienza 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 in 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, riproduzione e 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 (E460)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato (E1203)

Biossido di titanio (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

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 della confezione: 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

Intercept Pharma International Ltd.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

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: 12/12/2016

Data del rinnovo più recente: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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 MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

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

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.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 della 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 MISURE 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, paragrafo 7, 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>Studio interventistico 747-302:</p> <p>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>Studio interventistico 747-401:</p> <p>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, uno studio multicentrico di conferma, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di OCALIVA in pazienti con PBC e danni epatici da lievi a moderati.</p> <p>Razionale: valutare le incertezze legate alla mancanza di dati in una popolazione con una malattia epatica più avanzata</p>	<p>Relazione finale: 2020</p>