

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **OCALIVA**^{MD}

Comprimés d'acide obéticholique

Comprimés de 5 mg et 10 mg, administration orale

Agoniste du récepteur farnésoïde X (FXR)

OCALIVA, indiqué pour :

- le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou
- en monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant OCALIVA, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

ADVANSZ PHARMA CANADA Inc.
4263, boulevard Sherwoodtowne, bureau 300
Mississauga (Ontario) L4Z 1Y5

Date d'approbation initiale :
16 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 268803

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2022-08
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2022-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants (< 16 ans).....	13
7.1.4 Personnes âgées (65 ans ou plus).....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3 Interactions médicament-comportement.....	17

9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	23
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	23
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'essai	23
14.2	Résultats de l'essai.....	25
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OCALIVA^{MD} (acide obéticholique) est indiqué pour :

- le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou
- en monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC.

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour cette indication s'appuie sur un essai de phase 3 randomisé, contrôlé par placebo, qui a évalué la phosphatase alcaline (PA) et la bilirubine comme critère composite [voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour l'indication en monothérapie s'appuie sur une analyse combinée de données provenant d'un essai de phase 3 randomisé, contrôlé par placebo, d'une durée de 12 mois, et d'un essai de phase 2 randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 3 mois [voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : les données en matière d'efficacité et d'innocuité chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Toutefois, aucune différence globale en matière d'efficacité et d'innocuité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans et ceux de moins de 65 ans. L'innocuité et l'efficacité d'OCALIVA en monothérapie chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie de produit.
- OCAIVA est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée (p. ex. classe B ou C de Child-Pugh) ou des antécédents de décompensation [voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- OCAIVA est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose compensée présentant des signes d'hypertension portale (p. ex. ascite, varices gastro-œsophagiennes, thrombocytopénie persistante) [voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

- OCALIVA est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une occlusion complète des voies biliaires.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Décompensation et insuffisance hépatique chez les patients atteints de CBP associée à une cirrhose

- Des cas d'insuffisance hépatique, parfois mortels ou nécessitant une transplantation hépatique, ont été signalés avec le traitement par OCALIVA chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) associée à une cirrhose décompensée. Chez les patients atteints de CBP associée à une cirrhose compensée, une décompensation et une insuffisance hépatiques ont été signalées. Certains de ces cas ont nécessité une transplantation hépatique [voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].
- OCALIVA est contre-indiqué chez les patients atteints de CBP associée à une cirrhose décompensée ou présentant des antécédents de décompensation ou une cirrhose compensée accompagnée de signes d'hypertension portale [voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS].
- Interrompez le traitement pendant une maladie intercurrente grave ou chez les patients qui présentent des effets indésirables hépatiques cliniquement significatifs. Cessez définitivement le traitement par OCALIVA chez les patients présentant une décompensation hépatique confirmée par des analyses de laboratoire ou des évaluations cliniques [voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La poursuite du traitement par OCALIVA chez un sujet sans amélioration des marqueurs biochimiques de la CBP (PA et bilirubine) après 1 an à la dose efficace maximale (10 mg) doit être évaluée en fonction de l'évolution clinique de la CBP et des risques et avantages potentiels de la poursuite du traitement par OCALIVA.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Avant l'instauration du traitement par OCALIVA, les professionnels de la santé doivent déterminer si le patient présente une cirrhose décompensée (y compris une cirrhose de classe B ou C de Child-Pugh) ou s'il a déjà présenté un épisode de décompensation ou s'il présente une cirrhose compensée accompagnée de signes d'hypertension portale (p. ex. ascite, varices gastro-œsophagiques, thrombocytopénie persistante), car OCALIVA est contre-indiqué chez ces patients [voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

- La dose initiale et la posologie à dose progressive qui sont recommandées pour OCALIVA chez les adultes qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante à une dose appropriée d'AUDC pendant au moins 1 an ou qui sont intolérants à l'AUDC sont comme suit :
 - La dose de départ d'acide obéticholique est de 5 mg administrée une fois par jour, par voie orale, pendant les 6 premiers mois.
 - Pour les patients n'ayant pas atteint une réduction suffisante de la phosphatase alcaline (PA) et/ou de la bilirubine totale après les 6 premiers mois et qui tolèrent l'acide obéticholique, augmentez la dose jusqu'à une dose maximale de 10 mg une fois par jour.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Surveillance de l'innocuité, interruption ou arrêt du traitement

Surveillez systématiquement la progression de la CBP, y compris les effets indésirables hépatiques, à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques, pour déterminer si l'arrêt du médicament est nécessaire. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients exposés à un risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux qui présentant des taux élevés de bilirubine, des signes d'hypertension portale, une maladie hépatique concomitante (p. ex. hépatite auto-immune, maladie hépatique alcoolique) et/ou une maladie intercurrente grave pour déterminer si l'arrêt du médicament est nécessaire.

Interrompez le traitement par OCALIVA pendant une maladie intercurrente grave ou chez les patients qui présentent des effets indésirables hépatiques cliniquement significatifs, et surveillez la fonction hépatique des patients. Après la disparition de la maladie intercurrente ou des effets indésirables hépatiques cliniquement significatifs, et s'il n'y a aucune analyse de laboratoire ou aucune évaluation clinique de décompensation hépatique, tenez compte des risques et avantages potentiels d'une reprise du traitement par OCALIVA.

Cessez définitivement le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent une décompensation hépatique confirmée par des analyses de laboratoire ou des évaluations cliniques (p. ex. ascite, ictère [jaunisse], saignements variqueux, encéphalopathie hépatique, classe B ou C de Child-Pugh) et les patients atteints de cirrhose compensée qui présentent des signes d'hypertension portale (p. ex. ascite, varices gastro-œsophagiennes, thrombocytopénie persistante) [voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)].

Prise en charge des patients sous OCALIVA présentant un prurit intolérable

Les stratégies de prise en charge comprennent l'ajout de résines chélatrices des acides biliaires ou d'antihistaminiques [voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

Chez les patients présentant une intolérance au traitement sous forme de prurit, une ou plusieurs des options suivantes doivent être envisagées :

- Réduction de la dose d'OCALIVA à :
 - 5 mg tous les deux jours, chez les patients ne tolérant pas la dose de 5 mg une fois par jour
 - 5 mg une fois par jour, chez les patients ne tolérant pas la dose de 10 mg une fois par jour
- Interruption temporaire du traitement par OCALIVA pendant 2 semaines maximum, puis reprise du traitement à une dose réduite.
 - Augmentation de la dose à 10 mg une fois par jour, en fonction de la tolérance, pour obtenir la réponse optimale.

Envisagez l'arrêt du traitement par OCALIVA chez les patients chez qui le prurit intolérable persiste.

4.4 Administration

Prenez OCALIVA 30 minutes avant le petit-déjeuner [voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

Pour les patients qui prennent une résine chélatrice des acides biliaries, prendre OCALIVA au moins 4 heures avant ou 4 heures après la prise de résine chélatrice des acides biliaries, ou à un intervalle le plus grand possible [voir les sections [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'OCALIVA au moment où elle est habituellement prise, le patient doit prendre OCALIVA le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante d'OCALIVA à l'heure habituelle prévue.

5 SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, les patients atteints de CBP traités par 25 mg d'OCALIVA une fois par jour (2,5 fois la dose maximale recommandée) ou 50 mg une fois par jour (5 fois la dose maximale recommandée) ont présenté une augmentation dose-dépendante de l'incidence des effets indésirables hépatiques, y compris des élévations dans les tests de biochimie hépatique, des ascites, un ictère (jaunisse), une hypertension portale et des exacerbations de cholangite biliaire primitive [voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Dans le cas d'un surdosage, les patients devront être attentivement observés et recevoir des soins de soutien, le cas échéant.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 5 mg et 10 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry II jaune (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol [polyéthylène glycol 3350], oxyde de fer jaune et talc), stéarate de magnésium

Les comprimés d'OCALIVA sont disponibles en concentration de 5 mg et de 10 mg pour administration orale.

Les comprimés d'OCALIVA sont conditionnés dans un flacon de 40 ml de polyéthylène haute densité muni d'un bouchon de 33 mm en polypropylène à l'épreuve des enfants avec scellage par induction. Chaque flacon contient 30 comprimés.

Comprimés de 5 mg

Les comprimés de 5 mg d'OCALIVA sont blanc cassé à jaune pâle, ronds, portant l'inscription INT d'un côté et 5 de l'autre. Chaque comprimé contient 5 mg d'acide obéticholique.

Comprimés de 10 mg

Les comprimés de 10 mg d'OCALIVA sont blanc cassé à jaune pâle, triangulaires, portant l'inscription INT d'un côté et 10 de l'autre. Chaque comprimé contient 10 mg d'acide obéticholique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) ».

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

Voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Effets indésirables hépatiques

Des cas d'insuffisance hépatique, parfois mortels ou nécessitant une transplantation hépatique, ont été signalés avec le traitement par OCALIVA chez des patients atteints de CBP associée à une cirrhose décompensée. OCALIVA n'a pas été étudiée adéquatement chez les patients présentant une décompensation hépatique.

Certains de ces cas sont survenus chez des patients présentant une cirrhose décompensée lorsqu'ils ont été traités à une dose plus élevée que la dose recommandée pour cette population de patients. Cependant, des cas de décompensation et d'insuffisance hépatiques ont continué à être signalés chez des patients présentant une cirrhose décompensée, même lorsqu'ils avaient reçu la dose recommandée.

Chez les patients atteints de CBP associée à une cirrhose compensée, une décompensation et une insuffisance hépatiques ont été signalées. Certains de ces cas ont nécessité une transplantation hépatique.

Dans deux essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de trois mois menés chez des patients atteints de CBP au stade précoce, une corrélation dose-réponse a été observée pour l'occurrence des effets indésirables hépatiques, dont l'ictère (jaunisse), l'aggravation de l'ascite et l'exacerbation de la cholangite biliaire primitive, à des doses quotidiennes uniques d'OCALIVA comprises entre 10 mg et 50 mg (jusqu'à cinq fois la dose maximale recommandée), et ce, dès la fin du premier mois de traitement par OCALIVA [voir la section [5 SURDOSAGE](#)].

Dans une analyse combinée de trois essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de CBP, les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition pour tous les effets indésirables hépatiques graves ou par ailleurs importants sur le plan clinique, et les élévations isolées des résultats du bilan biochimique hépatique, pour 100 années-patients d'exposition, étaient : de 5,2 dans le groupe traité par OCALIVA à 10 mg (dose maximale recommandée), de 19,8 dans le groupe traité par OCALIVA à 25 mg (2,5 fois la dose maximale recommandée) et de 54,5 dans le groupe traité par OCALIVA à 50 mg (5 fois la dose maximale recommandée) par rapport à 2,4 dans le groupe placebo.

Une hépatotoxicité a été observée chez des souris à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition humaine aux doses thérapeutiques [voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

Après l'instauration du traitement, tous les patients doivent être suivis régulièrement afin de détecter la progression de la CBP, y compris des effets indésirables hépatiques, à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques pour déterminer si l'arrêt du traitement par OCALIVA est nécessaire. Les patients exposés à un risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux présentant des taux élevés de bilirubine, des signes d'hypertension portale, une maladie hépatique concomitante (p. ex. hépatite auto-immune, maladie hépatique alcoolique) et/ou une maladie intercurrente grave doivent être surveillés de plus près pour déterminer si l'arrêt du traitement par OCALIVA est nécessaire [voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Interrompez le traitement par OCALIVA pendant une maladie intercurrente grave ou chez les patients qui présentent des effets indésirables hépatiques cliniquement significatifs, et surveillez la fonction hépatique des patients. Après la disparition de la maladie intercurrente ou des effets indésirables hépatiques cliniquement significatifs, et s'il n'y a aucune analyse de laboratoire ou aucune évaluation clinique de décompensation hépatique, tenez compte des

risques et avantages potentiels d'une reprise du traitement par OCALIVA [voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Cessez définitivement le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent une décompensation hépatique confirmée par des analyses de laboratoire ou des évaluations cliniques (p. ex. ascite, ictère [jaunisse], saignements variqueux, encéphalopathie hépatique, classe B ou C de Child-Pugh) ou chez les patients atteints de cirrhose compensée qui présentent des signes d'hypertension portale (p. ex. ascite, varices gastro-œsophagiennes, thrombocytopénie persistante) [voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'OCALIVA, les résultats ont montré une augmentation de l'aire sous la courbe moyenne de l'acide obéticholique total de 1,1, de 4 et de 17 fois respectivement entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

OCALIVA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée (classe B ou C de Child-Pugh), des antécédents de décompensation ou une cirrhose compensée accompagnée de signes d'hypertension portale [voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)].

Surveillez régulièrement les patients pour suivre la progression de la CBP, y compris des effets indésirables hépatiques, à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques afin de déterminer si l'arrêt du médicament est nécessaire [voir [Effets indésirables hépatiques](#)].

Le traitement par OCALIVA doit être instauré et encadré par un professionnel de la santé compétent dans la prise en charge de la CBP.

Surveillance et tests de laboratoire

Réduction du cholestérol LHD

Les patients atteints de CBP présentent en général de l'hyperlipidémie caractérisée par une élévation significative du taux de cholestérol total, principalement due à des taux accrus de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (cholestérol LHD). Dans l'essai de phase 3, des réductions des taux moyens de cholestérol LHD, liées à la dose, par rapport aux taux initiaux, ont été observées à la semaine 2 chez les patients traités par OCALIVA : 20 % et 9 % dans les groupes de 10 mg et à dose progressive, contre 2 % dans le groupe placebo. Au mois 12, la réduction du taux moyen de cholestérol LHD par rapport aux taux initiaux était de 19 % dans le groupe traité par 10 mg d'OCALIVA, de 12 % dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA et de 2 % dans le groupe placebo. Le taux de cholestérol LHD est passé à moins de 40 mg/dl chez 9 patients dans le groupe traité par 10 mg d'OCALIVA, 6 patients dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA et 3 patients dans le groupe placebo. Surveillez les variations des taux de lipides sériques des patients pendant le traitement. Après un an, il y a lieu de peser les risques potentiels et les avantages de la poursuite du traitement chez les patients qui ne répondent pas à OCALIVA administré à la plus forte dose recommandée et tolérée, et qui présentent une baisse du cholestérol LHD.

Peau

Prurit grave

Le prurit était essentiellement de sévérité légère à modérée et survenait généralement au cours du premier mois suivant l'instauration du traitement par OCALIVA; puis la sévérité s'est ensuite atténuée dans le temps avec la poursuite du traitement. Dans l'essai POISE, un essai clinique randomisé, contrôlé, à double insu, mené durant 12 mois auprès de 216 patients, un prurit grave a été signalé chez 23 % des patients du groupe traité par OCALIVA à 10 mg, chez 19 % des patients du groupe à dose progressive d'OCALIVA et chez 7 % des patients du groupe placebo [voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Le prurit grave a été défini par des démangeaisons intenses ou diffuses qui interfèrent avec les activités quotidiennes ou qui provoquent une grave perturbation du sommeil ou une sensation d'inconfort intolérable et qui nécessitent généralement des interventions médicales. Dans le sous-groupe à dose progressive, chez qui la dose d'OCALIVA a été augmentée de 5 mg 1 fois par jour à 10 mg une fois par jour après 6 mois de traitement (n = 33), l'incidence du prurit grave était de 0 % aux mois 0 à 6 et de 15 % aux mois 6 à 12. Le délai médian d'apparition du prurit grave était de 11, de 158 et de 75 jours pour le groupe OCALIVA à 10 mg, le groupe à dose progressive par OCALIVA et le groupe placebo respectivement.

Les stratégies de prise en charge comprennent l'ajout de résines chélatrices des acides biliaires ou d'antihistaminiques, la réduction des doses d'OCALIVA et/ou l'interruption temporaire des doses d'OCALIVA [voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données disponibles limitées sur l'utilisation de l'acide obéticholique chez les humains pendant la grossesse ne sont pas suffisantes pour établir la présence d'un risque associé au médicament. Dans des études de reproduction animale, aucune anomalie développementale ou nocivité fœtale n'a été observée lorsque l'acide obéticholique a été administré aux rates ou lapines enceintes pendant la période d'organogenèse à des expositions environ 13 fois et 6 fois supérieures à l'exposition humaine, respectivement, pour une dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 10 mg [voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune information sur la présence d'acide obéticholique dans le lait maternel humain, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement en matière de développement et de santé doivent être pris en compte, tout comme le besoin clinique de la mère d'être traitée par OCALIVA et la possibilité de tout effet indésirable lié à OCALIVA ou à la pathologie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'OCALIVA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées (65 ans ou plus)

Sur les 201 patients des essais cliniques d'OCALIVA traités avec la dose recommandée (5 mg ou 10 mg une fois par jour), 41 (20 %) avaient 65 ans et plus, alors que 9 (4 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets de moins de 65 ans; toutefois, une plus grande sensibilité ne peut pas être exclue chez certains sujets plus âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Un total de 432 patients atteints de CBP ont été suivis dans le cadre de trois essais cliniques de phases 2 et 3 à double insu, contrôlés par placebo. Sur ces patients, 290 ont été traités par OCALIVA pendant au moins 6 mois, 232 pendant au moins 12 mois et 70 pendant au moins 2 ans. Au cours de ces essais, 131 patients ont reçu 10 mg d'OCALIVA une fois par jour et 70 patients ont reçu 5 mg d'OCALIVA une fois par jour.

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents décrits dans les essais cliniques à double insu (fréquence ≥ 5 %) ont été le prurit, la fatigue, la constipation, les douleurs oropharyngées et les arthralgies. Le prurit a diminué lorsque les doses initiales d'AOC (acide obéticholique) étaient plus faibles; il était supportable avec des interruptions temporaires de traitement, d'autres stratégies posologiques et/ou des traitements antiprurigineux, y compris des antihistaminiques et des chélateurs des acides biliaires [voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. L'incidence de la fatigue a été similaire dans les groupes de traitement AOC et placebo.

Des événements hépatiques graves ou cliniquement significatifs (y compris une augmentation des transaminases et de la bilirubine ainsi que des signes et symptômes de décompensation hépatique tels que l'ictère [jaunisse]) ont été observés chez les patients atteints de CBP, principalement avec des doses plus élevées d'AOC (de 25 à 50 mg/jour), et généralement au cours des 1 à 3 premiers mois de traitement [voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3].

Bien que Santé Canada n'ait pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique, 7 enfants atteints d'atrésie des voies biliaires ayant fait l'objet d'une hépato-porto-entérostomie réussie ont été traités par OCALIVA dans le cadre d'un essai clinique en cours de phase II, de détermination de la dose, mené en ouvert. Deux patients ont présenté trois réactions indésirables graves, qui ont été jugées peu probablement liés ou non liés au traitement. Une patiente de 4 ans qui recevait 0,3 mg d'OCALIVA une fois par jour pendant trois mois a présenté une septicémie due à un pneumocoque. Cette patiente a ensuite été hospitalisée pour une greffe de foie prévue en raison d'une détérioration de la fonction hépatique, 34 jours après avoir reçu la dernière dose d'OCALIVA. Un patient de 3 ans qui

présentait un taux élevé de lipase et qui a reçu 0,3 mg d'OCALIVA pendant quatre mois a été hospitalisé en raison d'une pancréatite présumée.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables les plus courants survenus chez ≥ 1 % des patients de l'un ou l'autre groupe traité par OCALIVA, avec une incidence supérieure à celle observée dans le groupe placebo au cours des essais cliniques de phases 2 et 3, sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants survenant en cours de traitement^[1] par classe de système organique chez les patients adultes atteints de CBP dans les essais cliniques de phases 2 et 3

Classe de système organique/ terme préféré, n (%)	AOC total (N = 306) Sujets ^[2]	Placebo (N = 134) Sujets ^[2]
Tous événements indésirables survenant pendant le traitement		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	209 (68 %)	54 (40 %)
Éruption cutanée	11 (4 %)	4 (3 %)
Sécheresse cutanée	7 (2 %)	2 (1 %)
Eczéma	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Érythème	5 (2 %)	0
Affections gastro-intestinales		
Constipation	22 (7 %)	7 (5 %)
Gêne abdominale	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Selles décolorées	4 (1 %)	1 (< 1 %)
Infections et infestations		
Grippe	12 (4 %)	4 (3 %)
Sinusite	8 (3 %)	2 (1 %)
Bronchite	7 (2 %)	0
Cystite	5 (2 %)	0
Abcès dentaire	5 (2 %)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	44 (14 %)	18 (13 %)
Œdème périphérique	11 (4 %)	2 (1 %)
Pyrexie	8 (3 %)	3 (2 %)
Frissons	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Douleur à la poitrine	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Asthénie	4 (1 %)	1 (< 1 %)

Classe de système organique/ terme préféré, n (%)	AOC total (N = 306) Sujets ^[2]	Placebo (N = 134) Sujets ^[2]
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Arthralgie	15 (5 %)	6 (4 %)
Douleur aux extrémités	9 (3 %)	3 (2 %)
Myalgie	7 (2 %)	2 (1 %)
Arthrose	4 (1 %)	1 (< 1 %)
Affections du système nerveux		
Syncope	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	18 (6 %)	3 (2 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	8 (3 %)	3 (2 %)
Douleur liée à l'intervention	6 (2 %)	1 (< 1 %)
Éraflure	4 (1 %)	0
Affections psychiatriques		
Trouble du sommeil	4 (1 %)	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Otalgie	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Hypothyroïdie	5 (2 %)	1 (< 1 %)

^[1] Les effets indésirables apparus durant le traitement (ÉIT) sont définis comme des événements indésirables (ÉI) survenus chez ≥ 1 % des patients traités par OCALIVA et à une incidence supérieure à celle du groupe placebo.

^[2] À chaque niveau du rapport (total, classe d'organe, terme préféré), les sujets faisant état de plus d'un ÉIT sont comptés une seule fois.

Remarque : Un ÉIT est, selon sa définition, un ÉI d'apparition récente, dont la fréquence a augmenté ou dont la sévérité s'est aggravée après l'instauration du traitement par le médicament expérimental.

Les événements indésirables sont présentés par classe d'organes et termes préférés, classés par ordre décroissant de fréquence de classe d'organes et de terme préféré pour chaque classe d'organes dans l'ensemble du groupe AOC. En cas d'égalité entre les incidences, le classement suit l'ordre alphabétique.

Essai clinique de phase 3 à double insu (POISE)

Près de 60 % des patients avaient des antécédents de prurit au moment de leur recrutement dans l'essai POISE. Le prurit survenu pendant le traitement s'est généralement manifesté au cours du premier mois suivant l'instauration du traitement par OCALIVA. L'incidence du prurit était plus élevée chez les patients qui avaient commencé par une dose de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour que dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA, soit de 70 % et de 56 % respectivement. Les taux d'interruption du traitement liés au prurit étaient aussi plus élevés chez les patients qui avaient commencé le traitement avec 10 mg d'OCALIVA une fois par jour que dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA, soit de 10 % et de 1 % respectivement. Le nombre de patients présentant un prurit et ayant nécessité une intervention (p. ex. ajustement posologique, interruption du traitement ou instauration d'un traitement avec résine chélatrice des acides biliaires ou antihistaminiques) était de 30 sur 51 (59 %) dans le groupe OCALIVA à 10 mg, de 24 sur 39 (62 %) dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA et de 14 sur 28 (50 %) dans le groupe placebo. D'autres effets indésirables survenant à une fréquence ≥ 5 % et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe de traitement par AOC par rapport au groupe de traitement par placebo étaient les suivants : fatigue,

douleurs et gêne abdominales, éruption cutanée, arthralgie, douleur oropharyngée, étourdissements, constipation, œdème périphérique, palpitations, pyrexie, anomalie de la fonction thyroïdienne et eczéma.

Dans l'essai POISE, des effets indésirables hépatiques graves ou cliniquement significatifs ont été signalés à la posologie recommandée d'OCALIVA : un patient du groupe de traitement OCALIVA à 10 mg a présenté une ascite; un patient du groupe à dose progressive d'OCALIVA a présenté deux épisodes d'ascite et quatre épisodes d'encéphalopathie hépatique; un patient du groupe placebo a présenté une hémorragie variqueuse.

Essais cliniques de phase 2 à double insu

Le prurit a été l'ÉIT le plus souvent signalé dans les essais de phase 2 pour l'ensemble des doses d'AOC (10 mg, 25 mg et 50 mg). L'incidence du prurit a augmenté avec la dose et était la plus élevée aux doses de 25 mg et de 50 mg. Hormis une incidence plus élevée, une plus grande sévérité et une survenue plus précoce du prurit dans les groupes recevant 25 mg et 50 mg, il n'y a pas eu de différences notables concernant les ÉIT entre les différents groupes de traitement. Les autres événements indésirables survenus avec une plus grande fréquence dans l'ensemble du groupe AOC comparé au groupe placebo incluaient des douleurs oropharyngées et un œdème périphérique.

Dans les essais de phase 2, un total de 6 effets indésirables graves (ÉIG) sont survenus dans l'ensemble du groupe AOC, comparativement à deux ÉIG dans le groupe placebo. Trois ÉIG ont été signalés aux rubriques relatives à la classe de système organique « Affections hépatobiliaires » ou « Affections gastro-intestinales », à savoir l'hémorragie gastro-intestinale, l'ictère (jaunisse) et la cirrhose biliaire primitive (poussée de CBP), qui sont survenus dans le groupe de traitement par l'AOC 50 mg. Aucune autre différence notable n'a été observée concernant les ÉIG.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la mise en marché d'OCALIVA. Ces effets étant signalés volontairement parmi une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament, notamment chez les patients atteints de CBP chez qui la maladie évolue.

Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique, nouveau cas de cirrhose, augmentation de la bilirubine directe ou totale, apparition ou aggravation de l'ictère (jaunisse) [voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les études *in vitro*, l'acide obéticholique peut inhiber le CYP3A4. Toutefois, une étude *in vivo* n'a pas détecté d'inhibition du CYP3A4 par l'acide obéticholique à la dose

recommandée d'OCALIVA. L'acide obéticholique ne devrait pas inhiber l'activité des CYP 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6, ni induire l'activité des CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4, à la dose recommandée d'OCALIVA. Il a été observé que l'acide obéticholique et ses formes conjuguées à la glycine et à la taurine entraînaient une régulation négative de l'ARNm de manière proportionnelle à la concentration de CYP1A2 et de CYP3A4.

Les études *in vitro* suggèrent le potentiel inhibiteur de l'acide obéticholique et de ses formes conjuguées à la glycine et à la taurine sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 (la signification clinique de ce constat n'a pas été établie), mais pas sur les transporteurs P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2 et MATE, à la dose recommandée d'OCALIVA.

Les données *in vitro* suggèrent que l'acide obéticholique n'est pas métabolisé de manière significative par les enzymes CYP450.

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée concernant les effets du médicament sur le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui apparaissent ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Interactions pharmacocinétiques (effets d'autres médicaments sur OCALIVA)			
Résines chélatrices des acides biliaries (comme la colestyramine, le colestipol ou le colesevelam)	T	Une diminution de la concentration d'OCALIVA est prévue.	Les résines chélatrices des acides biliaries adsorbent et réduisent l'absorption de l'acide biliaire et peuvent par conséquent réduire l'absorption, l'exposition systémique et l'efficacité d'OCALIVA. Si le patient prend une résine chélatrice des acides biliaries, il doit prendre OCALIVA au moins 4 heures avant ou 4 heures après la résine chélatrice des acides biliaries, ou à un intervalle le plus grand possible [voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].
Oméprazole 20 mg (antiacide)	EC	Augmentation de 16 % de l'ASC et de 19 % de la C _{max} d'OCALIVA.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé. L'administration concomitante de 40 mg d'oméprazole une fois par jour et d'OCALIVA à 10 mg une fois par jour n'a pas été étudiée.

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Interactions pharmacocinétiques (effets d'OCALIVA à 10 mg une fois par jour sur d'autres médicaments)			
Warfarine 25 mg (anticoagulant)	EC	Augmentation de 13 % de l'exposition systémique à la S-warfarine et diminution de 11 % du rapport international normalisé (RIN) maximal.	Surveillez le RIN et ajustez la dose de warfarine au besoin pour maintenir l'intervalle cible du RIN lors de la coadministration de warfarine et d'OCALIVA.
Caféine 200 mg (substrat du CYP1A2)	EC	Augmentation de 42 % de l'ASC plasmatique et de 6 % de la C_{max} de la caféine.	La surveillance thérapeutique des substrats du CYP1A2 à indice thérapeutique étroit (p. ex. théophylline et tizanidine) est recommandée dans le cadre d'une coadministration d'OCALIVA.
Oméprazole 20 mg (substrat du CYP2C19)	EC	Augmentation de 32 % de l'ASC et de 33 % de la C_{max} de l'oméprazole.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé.
Rosuvastatine 20 mg (substrat du BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3)	EC	Augmentation de 22 % de l'ASC et de 27 % de la C_{max} de la rosuvastatine.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé.
Midazolam 2 mg (substrat du CYP3A4)	EC	Augmentation de 2 % de l'ASC et de 2 % de la C_{max} du midazolam.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé.
Dextrométhorphan 30 mg (substrat du CYP2D6)	EC	Diminution de 11 % de l'ASC et de 12 % de la C_{max} du dextrométhorphan e.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé.
Digoxine 0,25 mg (substrat de la P-gp)	EC	Augmentation de 1 % de l'ASC et diminution de 3 % de la C_{max} de la digoxine.	Aucun ajustement posologique d'OCALIVA n'est recommandé.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Une étude a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de l'acide obéticholique après une dose unique d'un comprimé de 10 mg administré à jeun et après un repas. Quand les comprimés d'OCALIVA à 10 mg ont été administrés après la consommation d'un repas

hautement calorique à forte teneur en matières grasses, une augmentation de l'ASC₀₋₇₂ d'environ 20 % a été observée, alors qu'il n'y a pas eu d'effet significatif sur la C_{max} lors d'une administration à jeun [voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée concernant les interactions médicament- plante médicinale.

9.7 Interactions médicament- tests de laboratoire

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée concernant les effets du médicament sur les tests de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acide obéticholique est un agoniste du récepteur farnésioïde X (FXR), récepteur nucléaire exprimé dans le foie et l'intestin. Le FXR est un régulateur clé des voies des acides biliaires, inflammatoires, fibreuses et métaboliques. L'activation du FXR diminue la concentration intracellulaire des hépatocytes des acides biliaires en bloquant la synthèse de novo à partir du cholestérol et en augmentant le transport des acides biliaires hors des hépatocytes. Ces mécanismes limitent la taille globale de la réserve circulatoire des acides biliaires tout en favorisant la cholérèse, ce qui réduit l'exposition hépatique aux acides biliaires.

10.2 Pharmacodynamie

Marqueurs pharmacodynamiques

Dans l'essai de phase 3, l'administration de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour a été associée à une augmentation de 173 % des concentrations de FGF-19 (entérokinine induite par le FXR qui participe à l'homéostasie des acides biliaires) à partir des valeurs de référence jusqu'au mois 12. Les concentrations d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique ont enregistré une baisse de 2,7 µM (micromolaires) et de 1,4 µM, respectivement, à partir des valeurs de référence jusqu'au mois 12. La signification clinique de ces observations est inconnue.

Dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de CBP, l'acide obéticholique a réduit la protéine C-réactive (CRP), l'immunoglobuline M (IgM) et la cytokératine 18 (CK 18), marqueurs de l'inflammation et de l'apoptose.

Électrophysiologie cardiaque : dans un essai randomisé, à double insu, à groupes parallèles, contrôlé par placebo et par une substance active d'évaluation de l'ECG chez des sujets sains (N = 62-63/groupe de traitement), OCALIVA à 100 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée) administré pendant 5 jours, n'a été associé à aucun profil d'effets liés au traitement sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 : Résumé de divers paramètres pharmacocinétiques liés à l'acide obéticholique chez des sujets sains

Dose unique moyenne (ET)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	ASC ₀₋₁₆₈ (ng h/ml)	ASC _{0-∞} (ng h/ml)	Cl/F (l/h)	Vd/F (l)
Étude n° 1 ^b (n = 157)	65,1 (28,6)	3,0 (0,3, 36,0)	43,7 (33,9)	1 762 (939)	1 930 (1 080)	6,61 (3,54)	381 (385)
Étude n° 2 ^b (n = 152)	60,6 (28,1)	2,0 (0,3, 36,0)	36,0 (14,3)	1 565 (770)	1 671 (826)	NC	NC

AOC = acide obéticholique; ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; ASC_{0-∞} = ASC du temps 0 à l'infini; ASC₀₋₁₆₈ = ASC du temps 0 à 168 heures; C_{max} = concentration maximale (observée); ET = écart-type;

NC = non calculé; t_{max} = temps pour atteindre la C_{max}.

^a Valeurs moyennes (min.-max.).

^b Étude n° 1 : 747-115; Étude n° 2 : 747-116; Comprimé d'image commerciale.

Absorption :

Après l'administration de multiples doses par voie orale de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour, le délai médian (T_{max}) d'atteinte des pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) d'acide obéticholique est d'environ 1,5 heure. Le temps médian (T_{max}) pour les glycoconjugués et les tauroconjugués de l'acide obéticholique était de 10 heures. Lorsque les comprimés d'OCALIVA à 10 mg ont été administrés après la consommation d'un repas hautement calorique à forte teneur en matières grasses, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC₀₋₇₂ a été observée alors qu'il n'y a pas eu d'effet significatif sur la C_{max} lors d'une administration à jeun [voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Après l'administration de doses multiples d'OCALIVA à 5, 10 et 25 mg une fois par jour pendant 14 jours, les expositions systémiques d'acide obéticholique ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Les expositions à l'acide glyco-obéticholique et à l'acide tauro-obéticholique, et au total de l'acide obéticholique (somme de l'acide obéticholique et de ses deux conjugués actifs) ont augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose.

L'exposition systémique à l'état d'équilibre (ASC₀₋₂₄) obtenue au jour 14 de l'acide obéticholique total était de 4,2, 6,6 et 7,8 fois supérieure à l'exposition systémique (ASC₀₋₂₄) obtenue au jour 1 après l'administration de 5, 10 et 25 mg une fois par jour, respectivement.

Distribution :

Chez l'humain, le taux de liaison de l'acide obéticholique et de ses conjugués aux protéines plasmatiques est supérieur à 99 %. Le volume de distribution de l'acide obéticholique est de 618 l. Les volumes de distribution de l'acide glyco-obéticholique et tauro-obéticholique n'ont pas été déterminés.

Métabolisme :

L'acide obéticholique est conjugué dans le foie avec la glycine ou la taurine, et est sécrété dans la bile. Les conjugués de glycine et de taurine de l'acide obéticholique sont absorbés dans l'intestin grêle, ce qui donne lieu à une recirculation entérohépatique. Les conjugués peuvent être déconjugués dans l'iléon et le côlon par le microbiote intestinal, aboutissant à la conversion de l'acide obéticholique qui peut être réabsorbé ou excrété dans les selles.

L'administration quotidienne d'acide obéticholique pendant 14 jours a provoqué une accumulation de ses conjugués de glycine et de taurine; ceux-ci ont des activités pharmacologiques *in vitro* similaires à la molécule mère, l'acide obéticholique. Ainsi, les ratios métabolite/molécule mère des conjugués de glycine et de taurine de l'acide obéticholique étaient respectivement de 13,8 et 12,3, après l'administration quotidienne. Un troisième métabolite de l'acide obéticholique, le 3-glucuronide, s'est formé sans que son activité pharmacologique ait été jugée notable.

Élimination :

Après l'administration de l'acide obéticholique radiomarké, près de 87 % de la dose a été excrétée par voie fécale après le passage par les voies biliaires. Moins de 3 % de la dose a été excrétée par voie urinaire, sans trace de l'acide obéticholique.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** l'innocuité et l'efficacité d'OCALIVA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées :** aucune différence globale n'a été observée en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les sujets de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes; toutefois, une plus grande sensibilité ne peut pas être exclue chez certains sujets plus âgés.
- **Sexe :** d'après l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de l'acide obéticholique.
- **Origine ethnique :** d'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'origine ethnique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de l'acide obéticholique.
- **Insuffisance hépatique :** l'acide obéticholique est métabolisé dans le foie. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'OCALIVA, les résultats ont montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'acide obéticholique total de 1,1, de 4 et de 17 fois, respectivement, entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale [voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

- **Insuffisance rénale** : dans une étude pharmacocinétique à dose unique spécialisée sur une dose de 25 mg d'acide obéticholique, les expositions plasmatiques à l'acide obéticholique et à ses conjugués ont augmenté d'environ 1,4 à 1,6 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe basé sur la formule MDRD [*modification of diet in renal disease*] : ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe basé sur la formule MDRD : ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m²) et grave (DFGe basé sur la formule MDRD : ≥ 15 et < 30 mL/min/1,73 m²) par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale. Cette légère augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative.
- **Obésité** : le modèle pharmacocinétique de population prédisait que le poids corporel serait corrélé négativement avec l'ASC. L'ASC médiane chez un sujet type de 40 kg devrait être supérieure de 50 % à celle d'un sujet type de 67,4 kg. En revanche, l'ASC médiane chez un sujet type de 134 kg devrait être 42,6 % inférieure à celle d'un sujet type de 67,4 kg. Cependant, les résultats de l'essai clinique pivot ne confirment pas cette hypothèse [voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)]. L'effet sur le poids corporel ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'efficacité.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez les comprimés d'OCALIVA à température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

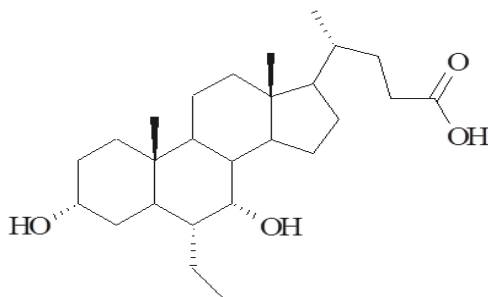
Substance pharmaceutique

Nom propre : acide obéticholique

Nom chimique : acide 3 α ,7 α -dihydroxy-6 α -éthyl-5 β -cholan-24-oïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₄₄O₄ et 420,63 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : l'acide obéticholique est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble dans le méthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Sa solubilité dans l'eau dépend du pH. Il est peu soluble dans l'eau à faible pH et est très soluble dans l'eau à pH élevé.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'essai

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la CBP

N° de l'essai	Conception de l'essai et durée	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
747-301	Essai de phase 3, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et d'une durée de 12 mois	10 mg une fois par jour, par voie orale	73	56 ans (29-86 ans)	91 % de femmes et 9 % d'hommes
		Dose progressive d'OCALIVA, par voie orale	70		
		Placebo, par voie orale	73		

L'essai POISE était un essai clinique de phase 3, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 12 mois, qui a évalué l'innocuité et l'efficacité d'OCALIVA chez 216 patients atteints de CBP et traités par AUDC depuis au moins 12 mois (à une dose stable depuis au moins 3 mois), ou dont l'intolérance à l'AUDC les avait empêchés de prendre l'AUDC depuis au moins 3 mois. Les patients étaient admis à l'essai si le taux de phosphatase alcaline (PA) était au moins 1,67 fois supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou si le

taux de bilirubine totale était plus d'une fois supérieur à la LSN, mais moins de 2 fois supérieur à la LSN. Les patients étaient exclus de l'essai s'ils étaient atteints d'une autre maladie du foie, s'ils présentaient une décompensation hépatique significative sur le plan clinique (p. ex. hypertension portale et ses complications, cirrhose et complications ou syndrome hépato-rénal), un prurit grave ou un score de 15 ou plus au MELD, mesure d'une maladie du foie en phase terminale.

Les patients ont été répartis aléatoirement (1:1:1) entre un groupe recevant une dose de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour pendant 12 mois, soit la durée totale de l'essai (n = 73); un groupe à dose progressive d'OCALIVA (5 mg une fois par jour pendant les 6 premiers mois, avec possibilité d'augmenter la dose à 10 mg une fois par jour pendant les 6 derniers mois chez les patients tolérant bien OCALIVA, mais qui présentaient un taux de PA au moins 1,67 fois supérieur à la LSN et/ou un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN, ou une diminution du taux de PA de moins de 15 %) (n = 70); et un groupe placebo (n = 73). OCALIVA ou le placebo a été administré en association avec l'AUDC chez 93 % des patients pendant l'essai et en monothérapie chez 7 % des patients ne tolérant pas l'AUDC.

Le critère d'évaluation principal était l'analyse des répondeurs au mois 12, où la réponse était définie par un ensemble à trois critères : un taux de PA inférieur à 1,67 fois la LSN, un taux de bilirubine totale inférieur ou égal à la LSN ou une diminution de la PA d'au moins 15 %. La LSN de la PA était établie à 118 U/l pour les femmes et à 124 U/l pour les hommes. La LSN du taux de bilirubine totale était établie à 1,1 mg/dl pour les femmes et à 1,5 mg/dl pour les hommes.

La population à l'étude était composée de 91 % de femmes et 94 % de personnes d'origine caucasienne. La moyenne d'âge était de 56 ans (de 29 à 86 ans). La moyenne des concentrations initiales de PA était de 323,2 U/l, soit 2,74 fois la LSN. Près de 29 % des patients présentaient des concentrations de PA de plus de trois fois supérieures à la LSN. La moyenne des concentrations initiales de bilirubine totale était de 0,65 mg/dl et était inférieure ou égale à la LSN chez 92 % des patients participant à l'étude. Une cirrhose était présente avant le traitement chez 4 patients (5 %) dans le groupe traité par 10 mg d'OCALIVA, chez 7 patients (10 %) dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA et chez 9 patients (12 %) dans le groupe placebo. La répartition des patients en fonction des critères de Rotterdam du stade de la maladie à l'inclusion dans l'essai est présentée au [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Critères de Rotterdam des stades de la maladie à l'inclusion dans l'essai POISE par groupe de traitement avec ou sans AUDC^a

Stade de la maladie ^b	OCALIVA à 10 mg (N = 73)	Dose progressive d'OCALIVA (N = 70)	Placebo (N = 73)
Précoce, n (%)	66 (90)	64 (91)	65 (89)
Modérément avancé, n (%)	7 (10)	6 (9)	8 (11)
Avancé, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Les pourcentages sont basés sur les valeurs non manquantes pour chaque moment précis.

^a L'essai comptait 16 patients (7 %) intolérants qui n'ont pas reçu l'AUDC concomitant : 6 patients (8 %) du groupe OCALIVA à 10 mg, 5 patients (7 %) du groupe à dose progressive par OCALIVA et 5 patients (7 %) du groupe placebo.

^b Précoce : bilirubine totale normale et albumine normale, soit des valeurs respectivement inférieures ou égales à la LSN ou égales à la limite inférieure de la normale (LIN). Modérément avancé : bilirubine totale anormale ou albumine anormale. Avancé : bilirubine totale anormale et albumine anormale. LSN de la bilirubine totale : 1,1 mg/dl (femmes) et 1,5 mg/dl (hommes). LIN de l'albumine : 35 g/l (femmes et hommes).

14.2 Résultats de l'essai

Le [Tableau 7](#) montre le pourcentage de patients selon le groupe de traitement de l'étude POISE qui ont obtenu une réponse au critère composite principal à 6 mois et 12 mois, et aux composantes individuelles du critère d'évaluation principal (p. ex. PA inférieure à 1,67 fois la LSN, bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN et diminution de la PA d'au moins 15 %). Au total, 33 patients du groupe à dose progressive par OCALIVA qui n'ont pas obtenu de réponse à 6 mois et qui toléraient bien OCALIVA sont passés d'une dose de 5 mg une fois par jour à une dose de 10 mg une fois par jour. Sur ces 33 patients, 13 (39 %) ont atteint le principal critère composite à 12 mois.

Tableau 7 : Pourcentage des patients adultes atteints de CBP ayant satisfait au critère composite principal à 6 mois et 12 mois dans l'essai POISE, par groupe de traitement (avec ou sans AUDC)^a

	OCALIVA + AUDC ^b		Placebo + AUDC ^b (N = 73)
	OCALIVA 10 mg (N = 73)	Dose progressive d'OCALIVA (N = 70)	
Mois 6			
Répondeurs, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
IC à 95 % correspondant	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valeur <i>p</i> ^c	< 0,0001	< 0,0001	S.O.
Mois 12			
Répondeurs, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
IC à 95 % correspondant	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valeur <i>p</i> ^c	< 0,0001	< 0,0001	S.O.
Composantes du critère d'évaluation principal			
PA inférieure à 1,67 fois la LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Diminution de la PA d'au moins 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirubine totale inférieure ou égale à 1 fois la LSN ^d , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Pourcentage des sujets ayant obtenu une réponse, c'est-à-dire une PA inférieure à 1,67 fois la LSN, une bilirubine totale dans l'intervalle normal et une diminution de la PA d'au moins 15 %. Toute valeur manquante était considérée comme une non-réponse.

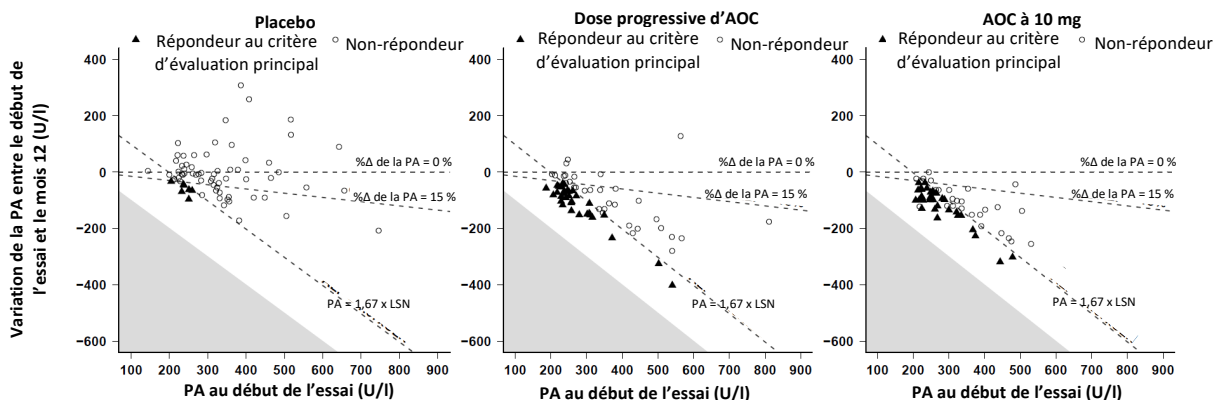
^b Les patients ont été répartis aléatoirement (1:1:1) entre un groupe recevant 10 mg d'OCALIVA une fois par jour pendant 12 mois, soit la durée totale de l'essai, un groupe à dose progressive d'OCALIVA (5 mg une fois par jour pendant les 6 premiers mois, avec possibilité d'augmenter la dose à 10 mg une fois par jour pendant les 6 derniers mois si le patient tolérait bien OCALIVA, mais que le taux de PA était d'au moins 1,67 fois supérieur à la LSN, et/ou la bilirubine totale était supérieure à la LSN ou la diminution de la PA était inférieure à 15 %); et un groupe placebo. Ainsi, 16 patients (7 %) ont présenté une intolérance à l'AUDC et ont été traités par OCALIVA en monothérapie ou par placebo.

^c Les valeurs *p* qui comparent OCALIVA au placebo sont obtenues avec le test d'association générale de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié par facteur de randomisation.

^d La valeur moyenne de la bilirubine totale avant le traitement était de 0,65 mg/dl et se situait dans l'intervalle normal (c.-à-d. inférieure ou égale à la LSN) chez 92 % des patients inscrits.

Dans l'essai POISE de phase 3, 77 % (110/143) des patients des deux groupes, groupe à dose progressive par OCALIVA et groupe OCALIVA à 10 mg, ont atteint une réduction d'au moins 15 % de la PA après 12 mois de traitement par rapport à 29 % (21/73) des patients du groupe placebo (voir [Figure 1](#)). De plus, 36 % (26/73) des patients traités par placebo ont eu une augmentation de la PA, associée à une aggravation de la maladie, en comparaison aux 5 % (3/70) des patients du groupe à dose progressive par OCALIVA et aux 2 % (1/73) du groupe OCALIVA à 10 mg.

Figure 1 : Changements observés dans les taux de PA chez les patients individuels entre le début de l'essai et le mois 12 pour les répondeurs par rapport aux non-répondeurs, par groupe de traitement

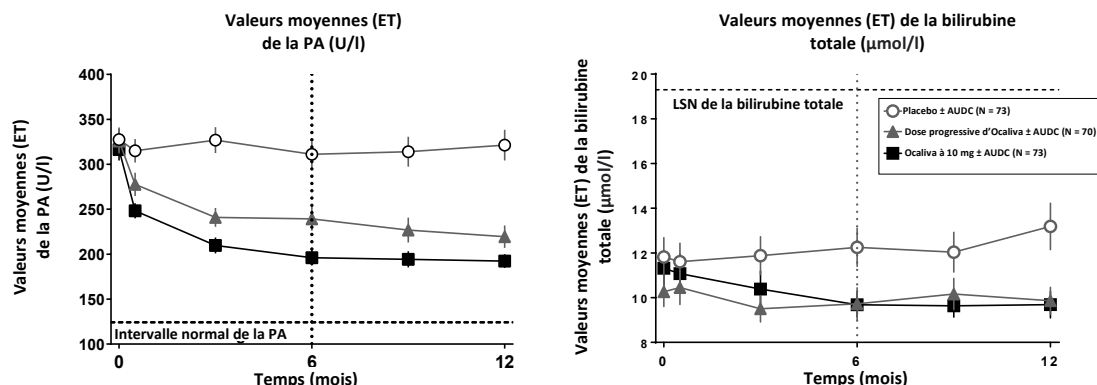


Moyenne des diminutions de la PA et de la bilirubine totale

La [Figure 2](#) montre la moyenne des diminutions de la PA chez les patients traités par OCALIVA en comparaison à celle des patients du groupe placebo. Les diminutions ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'au mois 12 pour les patients qui recevaient la même dose tout au long des 12 mois. Chez les patients du groupe à dose progressive d'OCALIVA, qui sont passés d'une dose de 5 mg d'OCALIVA une fois par jour à une dose de 10 mg une fois par jour, de plus grandes diminutions de PA ont été observées au mois 12 [voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Pendant la période de 12 mois, à double insu, les taux

de bilirubine ont augmenté chez les patients du groupe placebo et se sont stabilisés chez les patients qui recevaient OCALIVA.

Figure 2 : Moyenne de la PA et de la bilirubine totale sur une période de 12 mois par groupe de traitement (essai POISE) avec ou sans AUDC^{a,b}



^a L'essai comptait 16 patients (7 %) intolérants qui n'ont pas reçu l'AUDC concomitant : 6 patients (8 %) du groupe OCALIVA à 10 mg, 5 patients (7 %) du groupe à dose progressive par OCALIVA et 5 patients (7 %) du groupe placebo.

^b Les patients répartis aléatoirement au groupe à dose progressive par OCALIVA ont reçu 5 mg d'OCALIVA une fois par jour pendant les 6 premiers mois. Au mois 6, les patients qui toléraient bien OCALIVA, mais qui présentaient un taux de PA au moins 1,67 fois supérieur à la LSN et/ou un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN ou une diminution du taux de PA de moins de 15 % étaient jugés admissibles à passer d'une dose de 5 mg une fois par jour à une dose de 10 mg une fois par jour pendant les 6 derniers mois de l'essai.

Diminution moyenne des GGT

La diminution moyenne (IC à 95 %) des taux de gamma-glutamyl transférase (GGT) était de 178 (137, 219) U/l dans le groupe OCALIVA à 10 mg, de 138 (102, 174) U/l dans le groupe à dose progressive d'OCALIVA et de 8 (-32, 48) U/l dans le groupe placebo.

OCALIVA en monothérapie

Au total, 51 patients atteints de CBP qui présentaient au début du traitement un taux de PA au moins 1,67 fois supérieur à la LSN et/ou un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN ont été évalués en vue de déterminer la réponse biochimique à OCALIVA en monothérapie (24 patients recevaient OCALIVA à 10 mg une fois par jour et 27 recevaient le placebo) dans le cadre d'une analyse combinée des données de l'essai clinique POISE et d'un essai clinique randomisé, à double insu et contrôlé par placebo d'une durée de trois mois. Au mois 3, 9 (38 %) patients traités par OCALIVA ont obtenu une réponse selon le critère d'évaluation principal par rapport à 1 (4 %) patient qui recevait le placebo. La réduction moyenne (IC à 95 %) du taux de PA chez les patients traités par OCALIVA était de 246 (165, 327) U/l par rapport à une augmentation de 17 (-7, 42) U/l chez les patients qui recevaient le placebo.

L'efficacité à long terme d'OCALIVA en monothérapie n'a pas été établie. L'efficacité d'OCALIVA en monothérapie chez les personnes âgées (> 65 ans) n'a pas été établie.

Indice de masse corporelle

Dans l'essai POISE de phase 3, 177 patients avaient un indice de masse corporelle (IMC) initial < 30 kg/m² et 39 patients avaient un IMC initial ≥ 30 kg/m². Pour les patients dont l'IMC initial était < 30 kg/m², 48 % (28/58) des patients du groupe à dose progressive et 49 % (30/61) des patients du groupe recevant OCALIVA à 10 mg ont atteint le critère d'évaluation principal composite comparativement à 7 % (4/58) des patients recevant un placebo après 12 mois de traitement. Pour les patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m², 33 % (4/12) des patients du groupe à dose progressive et 33 % (4/12) des patients recevant OCALIVA à 10 mg ont atteint le critère d'évaluation principal composite comparativement à 20 % (3/15) des patients recevant un placebo après 12 mois de traitement. [voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

L'acide obéticholique est un agoniste du récepteur farnésioïde X (FXR) et un acide biliaire modifié mis au point pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP). L'ensemble des données non cliniques démontre la justification mécanistique de l'indication cible, révèle des preuves de similarité des données pharmacocinétiques et de métabolisme avec celles des acides biliaires endogènes et garantit l'innocuité de l'acide obéticholique dans un schéma prévisible de toxicité et des marges de sécurité adéquates chez les espèces animales en comparaison aux sujets humains.

Les études pharmacodynamiques ont démontré d'importantes caractéristiques de l'activation du FXR médiée par l'acide obéticholique dans les modèles *in vitro* et dans les modèles de maladies *in vivo*. La pharmacologie primaire de l'acide obéticholique qui est vraisemblablement responsable des effets bénéfiques sur la cholestase de l'homme est l'activation médiée par le FXR de la libération entérique du facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF-19), l'induction du facteur de transcription de la SHP et l'inhibition de l'expression génétique CYP7A1 et de la synthèse des acides biliaires. La diminution de la synthèse des acides biliaires est complétée par les effets de l'AOC, qui augmente l'expression des transporteurs des acides biliaires BSEP, OST et MDR3, favorisant ainsi la cholérèse. Alliant une diminution de la synthèse des acides biliaires et une augmentation du transport des acides biliaires hors des hépatocytes, la combinaison unique permet de combattre la charge toxique de l'accumulation des acides biliaires au cours de la cholestase. En accord avec ces résultats, les concentrations sériques du FGF-19 ont augmenté de manière proportionnelle à la dose, et le C4 (précurseur des acides biliaires et marqueur plasmatique dont le taux est corrélé avec la synthèse des acides biliaires) et les concentrations des acides biliaires endogènes ont tous deux été diminués après l'administration de l'acide obéticholique chez les patients atteints de CBP dans le cadre d'une monothérapie ou en traitement d'appoint à l'AUDC. Ces données

établisent le lien entre le mécanisme de l'activation du FXR et la production du FGF-19 et les taux réduits des acides biliaires endogènes, ce qui confirme le FXR comme cible prometteuse pour le traitement des patients atteints de CBP.

Les effets pharmacodynamiques de l'acide obéticholique incluent la capacité de produire des effets anti-inflammatoires et antifibrosants, comme il l'a été démontré dans divers modèles *in vitro* et *in vivo*. Les effets anti-inflammatoires ont été démontrés dans les modèles de cellules hépatocytaires avec de nettes améliorations dans l'expression transcriptionnelle induite des marqueurs inflammatoires, y compris celle du TNF- α , de la COX-2 et des iNOS. Ces effets ont également concerné un niveau extrahépatique dans les modèles *in vitro*, notamment ceux de l'athérosclérose (cellules musculaires lisses vasculaires – CMLV) et au niveau protéique dans la maladie intestinale (cellules mononuclées de la lamina propria prélevées lors de biopsies iléales et coliques chez des sujets atteints de maladies inflammatoires de l'intestin – MII). Les preuves visant les effets antifibrosants directs ont été obtenues dans les cellules stellaires hépatiques (CSH) humaines immortalisées.

Plus important encore, d'après les modèles *in vivo* de maladies, l'acide obéticholique a atténué la fibrose et l'inflammation associées à la cholestase. Collectivement, les résultats de ces études ont indiqué que l'acide obéticholique neutralise l'inflammation hépatique avec des données soutenant un mécanisme impliquant une interaction sur les voies inflammatoires dans les hépatocytes, les cellules (stellaires) hépatiques non parenchymateuses et les cellules immunitaires de l'intestin. Les données préliminaires ont démontré que l'administration d'acide obéticholique inhibe la progression de la fibrose et inverse partiellement la fibrose et la cirrhose établie dans un modèle de fibrose induit par la thioacétamide chez les rongeurs. Cette observation est conforme à la régulation par l'acide obéticholique des protéines clés dans les voies de la fibrose.

Deux observations pharmacodynamiques qui soutiennent indirectement l'indication de la CBP méritent d'être soulignées : 1) une réduction de l'hypertension portale observée dans le modèle de ligature du canal biliaire (LCB) et les modèles de rongeurs à la thioacétamide (TAA); 2) des améliorations générales dans le profil métabolique (p. ex. amélioration du métabolisme du glucose, réduction de l'adiposité) et une homéostasie hépatique (p. ex. effets antistéatosiques) dans les modèles animaux d'obésité et de diabète. Ces études viennent appuyer les observations provenant des essais cliniques sur l'acide obéticholique qui montrent une tendance à la réduction du gradient de pression de la veine porte chez les patients atteints de cirrhose, à l'augmentation de la tolérance au glucose et à la perte de poids chez les patients diabétiques de type 2.

Dans un essai randomisé, à double insu, à groupes parallèles, contrôlé par placebo et par une substance active d'évaluation de l'ECG chez des sujets sains (N = 62-63/groupe de traitement), OCALIVA à 100 mg/jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée) administré pendant 5 jours, n'a été associé à aucun profil d'effets liés au traitement sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR, ou la fréquence cardiaque.

Cancérogénicité :

Le potentiel cancérogène de l'acide obéticholique a été évalué dans des études de carcinogénicité chez les souris et les rats d'une durée maximale de 2 ans. Chez les souris, aucun effet néoplasique lié au médicament n'a été constaté aux doses maximales de 25 mg/kg/jour d'acide obéticholique, dose qui produisait des expositions systémiques environ 12 fois l'exposition humaine, à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 10 mg. Chez les rats, l'acide obéticholique a été administré aux doses de 2, 7 et 20 mg/kg/jour. À la dose de 20 mg/kg/jour (environ 12 fois l'exposition humaine à la DMRH), l'acide obéticholique a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes des cellules de la granulosa des ovaires et des tumeurs bénignes des cellules de la granulosa du vagin et du col de l'utérus chez les rates (femelles). Aucun effet néoplasique lié au médicament n'a été constaté chez les rats (mâles).

Génotoxicité :

L'acide obéticholique n'était pas génotoxique dans le test d'Ames (test d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes du sang périphérique humain) et un test du micronoyau effectué chez la souris. Le conjugué de glycine de l'acide obéticholique n'était pas génotoxique dans le test d'Ames ni dans le test d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes du sang périphérique humain. Le conjugué de taurine de l'acide obéticholique n'était pas génotoxique dans un test d'Ames et était négatif dans un test d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes du sang périphérique humain en présence d'activation métabolique; les résultats de l'essai d'aberration chromosomique en l'absence d'activation métabolique se sont avérés peu concluants.

Hépatotoxicité :

Dans les trois espèces non cliniques, soit la souris, le rat et le chien, l'acide obéticholique a exercé ses principaux effets indésirables toxicologiques sur le foie et ses systèmes hépatocellulaires et hépatobiliaires à des doses dépassant plusieurs fois la DMRH. Ces effets se sont présentés comme des augmentations du poids du foie, une augmentation des enzymes hépatiques et des constatations microscopiques compatibles avec les lésions du foie.

Les résultats des espèces non cliniques (lésions hépatobiliaires) sont semblables à ceux des patients humains atteints de CBP à la dose de 25 à 50 mg/kg (de 2,5 à 5 fois la DMRH), où une augmentation dose-dépendante de l'incidence des effets indésirables hépatiques, y compris l'élévation de l'activité des enzymes hépatiques, a été observée.

Selon l'ASC (équivalents de l'AOC total), les marges de sécurité dans les espèces non cliniques ont dépassé la DMRH pour se situer dans une plage de 6,1 à 9,2 fois plus élevée chez les rats (traités pendant jusqu'à 26 semaines) et dans un ordre de grandeur de 7,9 à 16,2 fois plus élevé chez les chiens ayant reçu le produit pendant un maximum de 9 mois. Chez les souris, l'exposition systémique par rapport à celle de l'être humain n'était que d'environ 0,5 à 0,9 fois. Considérant les marges de sécurité sous-optimales chez les souris, tout risque d'hépatotoxicité chez les humains doit être contrôlé par les résultats de l'activité enzymatique hépatobiliaire.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'acide obéticholique, administré à des doses orales de 5, 25 et 50 mg/kg/jour chez les rats (mâles) pendant 28 jours avant l'accouplement et pendant toute la période d'accouplement, et chez les rates (femelles) à partir de 14 jours avant la période d'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation, n'a pas altéré la fertilité des mâles ou des femelles ni le développement embryonnaire précoce, quelle que soit la dose (la dose de 50 mg/kg/jour est environ 13 fois l'exposition humaine à la DMRH).

Dans une étude de développement embryo-fœtal chez les rats, l'acide obéticholique a été administré par voie orale pendant la période d'organogenèse aux doses de 5, 25 et 75 mg/kg/jour. À 25 mg/kg/jour (dose qui a produit des expositions systémiques correspondant à environ 13 fois l'exposition humaine à la DMRH de 10 mg), aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée. À 75 mg/kg/jour (environ 40 fois l'exposition humaine à la DMRH), une réduction du poids corporel du fœtus et une augmentation du nombre des résorptions précoces ou tardives et des fœtus non viables ont été observées. Chez les femelles gravides, la mortalité, la perte fœtale, la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une réduction de la prise de poids corporel ont été observées à une dose de 75 mg/kg/jour. Ainsi, la toxicité développementale à cette dose peut être secondaire à la toxicité chez la mère. Chez les lapins, l'acide obéticholique a été administré par voie orale pendant la période d'organogenèse aux doses de 3, 9 et 20 mg/kg/jour. L'acide obéticholique administré aux doses maximales de 20 mg/kg/jour (environ 6 fois l'exposition humaine à la DMRH) n'était pas tératogène et n'a produit aucune preuve de nocivité pour le fœtus.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, l'administration de l'acide obéticholique chez les rats pendant la période d'organogenèse et de lactation aux doses de 5, 25 et 40 mg/kg/jour n'a pas produit d'effets sur la grossesse, la parturition ou le développement postnatal, quelle que soit la dose administrée (la dose de 40 mg/kg/jour est environ 21 fois l'exposition humaine à la DMRH).

Les marges d'exposition de l'acide obéticholique ont été calculées d'après les valeurs d'exposition systémiques (ASC) de l'acide obéticholique et de ses conjugués de métabolites actifs (acide tauro-obéticholique et acide glyco-obéticholique) chez les animaux (aux doses indiquées) et chez les humains à la DMRH de 10 mg.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}OCALIVA^{MD}

Comprimés d'acide obéticholique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OCALIVA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**OCALIVA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre professionnel de la santé vérifiera l'état de votre foie avant et pendant la prise d'OCALIVA.
- Ces analyses de la fonction hépatique permettront à votre professionnel de la santé de décider s'il est sécuritaire pour vous de commencer à prendre OCALIVA et s'il est sécuritaire pour vous de continuer à le prendre.
- L'aggravation de problèmes hépatiques ou d'une insuffisance hépatique se sont produites chez des personnes atteintes de cholangite biliaire primitive (CBP) associée à une cirrhose lors du traitement par OCALIVA. Cela peut mener à une greffe du foie ou entraîner la mort.
- Ne prenez pas OCALIVA si vous êtes atteint de CBP associée à une cirrhose et présentez des symptômes comme du sang dans vos selles et/ou vos vomissements, la présence de liquides dans la région abdominale, de la confusion, ou accompagnée de résultats anormaux aux épreuves de laboratoire évaluant le fonctionnement de votre foie (tels que rapportés par votre professionnel de la santé).

Pour quoi OCALIVA est-il utilisé?

OCALIVA est utilisé principalement pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP). La CBP est une maladie du foie entraînant la destruction des canaux biliaires.

Pour les indications suivantes, OCALIVA a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de

plus amples renseignements.

- Pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou
- En monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment OCALIVA agit-il?

L'acide obéticholique diminue la production d'acides biliaires dans le foie et augmente l'élimination de la bile du foie. Ceci peut ralentir ou prévenir une progression de la maladie.

Quels sont les ingrédients dans OCALIVA?

Ingrédients médicinaux : acide obéticholique

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. Le pelliculant est composé d'Opadry II (jaune) qui contient de l'alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, du dioxyde de titane, du macrogol (polyéthylène glycol 3350), du talc et de l'oxyde de fer jaune.

OCALIVA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de 5 mg et de 10 mg

Ne prenez pas OCALIVA si :

- Vous êtes allergique à l'acide obéticholique ou à tout autre ingrédient d'OCALIVA (voir « Quels sont les ingrédients dans OCALIVA? »).
- Vous souffrez d'une cirrhose du foie de stade avancé (cirrhose décompensée) ou avez déjà présenté un événement de décompensation avec des symptômes tels que du sang dans les selles, des vomissements de sang, l'accumulation de liquide dans la région abdominale ou un état mental confus.
- Vous êtes atteint de cirrhose du foie (cirrhose compensée) et présentez des signes d'hypertension portale (tension artérielle élevée dans les veines du foie).
- Vous présentez un blocage total de l'écoulement biliaire.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OCALIVA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez d'être enceinte.
- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.
- Si vous observez des symptômes d'aggravation de votre maladie du foie ou de l'occlusion biliaire :
 - Fatigue
 - Peau jaunâtre
 - Mal au ventre/douleur abdominale

Consultez votre professionnel de la santé si ce qui suit survient pendant que vous prenez OCALIVA :

- Développement de démangeaisons graves, intenses, étendues ou persistantes, ou de démangeaisons qui vous incommode et vous empêchent de dormir.
- Développement de l'un ou l'autre des symptômes d'aggravation de problèmes hépatiques tels que :
 - Ballonnement de l'abdomen dû à une accumulation de liquide
 - Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
 - Selles noires, poisseuses ou sanguinolentes
 - Expectoration ou vomissement de sang
 - Instabilité mentale
- Développement de l'un ou l'autre des symptômes graves ou persistants tels que :
 - Douleurs dans la région abdominale
 - Nausées, vomissements ou diarrhée
 - Perte d'appétit ou de poids
 - Apparition ou aggravation de la fatigue
 - Faiblesse
 - Fièvre ou frissons

- Étourdissement
- Miction moins fréquente

Autres mises en garde à connaître :

Les patients atteints de CBP peuvent avoir des taux de graisses (lipides) élevés dans le sang. Votre professionnel de la santé peut vous demander de subir des tests pour vérifier vos taux de lipides sanguins pendant que vous prenez OCALIVA.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OCALIVA :

- Cholestyramine
- Colestipol
- Colesevelam
- Warfarine
- Théophylline
- Tizanidine
- Caféine

Vous pourriez ressentir les effets de la caféine plus longtemps pendant que vous prenez OCALIVA.

Comment prendre OCALIVA :

- Prenez OCALIVA 30 minutes avant le petit-déjeuner.
- Prenez OCALIVA plus de 4 heures avant ou 4 heures après la prise de ces médicaments :
 - Cholestyramine
 - Colesevelam
 - Colestipol

Dose habituelle :

- La dose de départ recommandée d'OCALIVA est de 5 mg par voie orale, une fois par jour.
- Avant de débuter un traitement par OCALIVA et au cours du traitement, votre professionnel de la santé demandera des analyses pour vérifier l'état de votre foie. Ces analyses permettront à votre professionnel de la santé de décider s'il est sécuritaire pour vous de commencer à prendre OCALIVA et s'il est sécuritaire pour vous de continuer à le prendre.
- Ne dépassez pas la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
- Si votre professionnel de la santé estime que vos tests de la fonction hépatique ne

s'améliorent pas suffisamment, il peut décider d'augmenter la dose du médicament.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OCALIVA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'OCALIVA, prenez le comprimé le plus tôt possible.

Puis, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, prenez-la à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose en double (deux doses presque en même temps).

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OCALIVA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OCALIVA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains patients peuvent éprouver des effets secondaires, notamment :

Effets secondaires très courants (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :

- Douleur à l'estomac
- Démangeaisons de la peau
- Sensation de fatigue

Effets secondaires courants (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Troubles de l'hormone thyroïdienne
- Étourdissements
- Pouls irrégulier ou rapide (palpitations)
- Douleur dans la bouche
- Constipation
- Sécheresse, rougeurs de la peau (eczéma)
- Éruption cutanée
- Douleurs articulaires
- Enflure des mains et des pieds
- Fièvre

Pendant que vous prenez OCALIVA, votre professionnel de la santé effectuera des analyses de laboratoire de temps en temps. Il s'agit d'évaluer la fonction hépatique.

Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT Démangeaisons de la peau		X	
RARE Coloration jaune de la peau		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le produit à la température ambiante de 15 °C à 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'OCALIVA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant, www.advanzpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-982-0340.

Le présent dépliant a été rédigé par Advanz Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 16 novembre 2022