

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

Pr **OCALIVA**

Acide obéticholique

Comprimés de 5 mg et 10 mg

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 des 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 de plus amples renseignements pour OCALIVA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions - médicaments (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>).

INTERCEPT PHARMACEUTICALS Inc.
4760 Eastgate Mall
San Diego, Californie, États-Unis 92121

Date de préparation :
05 juin 2018

Importé par :
INTERCEPT PHARMACEUTICALS CANADA
90 Burnhamthorpe Road West, 14th Floor
Mississauga (Ontario) L5B 3C3

Numéro de contrôle de la présentation : 214061

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées.

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée 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 d'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.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de la mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante:

- Indications et utilisations cliniques;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Réactions indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	29
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

Pr OCALIVA

Comprimés d'acide obéticholique de 5 mg et 10 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

OCALIVA, indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez des 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 de plus amples renseignements pour OCALIVA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions - médicaments (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>).

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non-médicinaux pertinents sur le plan clinique
Voie orale	Comprimé à 5 mg et 10 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, Opadry II jaune [voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT].

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AC-C OCALIVA^{MD} (acide obéticholique) est indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive¹ (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse inadéquate 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 [ESSAIS CLINIQUES](#)].

¹ Également connue sous le nom de cirrhose biliaire primitive

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 [ESSAIS CLINIQUES](#)].

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

AC-C

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.

Enfants (< 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'OCALIVA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

CONTRE-INDICATIONS

- 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 [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- OCALIVA est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une occlusion complète des voies biliaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Décompensation et insuffisance hépatique chez les patients atteints de CBP de classe B ou C de Child-Pugh ou de cirrhose décompensée, recevant une dose incorrecte d'OCALIVA

- Des rapports de pharmacovigilance indiquent que des cas de décompensation et d'insuffisance hépatique, parfois mortels, ont été signalés chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) associée à une cirrhose décompensée ou à de l'insuffisance hépatique de classes B et C de Child-Pugh, lorsqu'OCALIVA avait été administré plus fréquemment qu'il n'était recommandé [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- La dose de départ d'OCALIVA recommandée est de 5 mg une fois par semaine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh ou présentant des antécédents de décompensation [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].
- Le traitement par OCALIVA des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère doit être instauré et encadré par un professionnel de la santé compétent dans la prise en charge de la CBP [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Effets indésirables d'origine hépatique

Dans deux essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de trois mois, une corrélation dose-réponse a été observée pour l'occurrence des effets indésirables sur le foie, 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 [SURDOSAGE](#)].

Dans une analyse combinée de trois essais contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de CBP, les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition pour toutes les réactions indésirables d'origine hépatique graves ou par ailleurs importantes 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 [TOXICOLOGIE](#)].

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que des cas de décompensation et d'insuffisance hépatique, parfois mortels, ont été signalés chez des patients atteints de CBP avec de la cirrhose décompensée ou de l'insuffisance hépatique de classes B et C sur l'échelle de Child-Pugh, lorsqu'OCALIVA avait été administré plus fréquemment que la dose recommandée de départ de 5 mg par semaine. Parce que les cas observés post-commercialisation contiennent souvent peu de données cliniques, il n'y a pas suffisamment de renseignements disponibles pour éliminer les biais de confusion (comme les médicaments concomitants) ou le rôle potentiel de la maladie avancée sous-jacente du patient dans les événements signalés [voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Les patients décédés en raison de complications hépatiques présentaient en général une cirrhose décompensée avant le début du traitement et ils avaient reçu une dose initiale d'OCALIVA de 5 mg une fois par jour, soit l'équivalent de 7 fois la dose hebdomadaire recommandée chez cette population [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Après l'instauration du traitement, tous les patients doivent être suivis afin de détecter la progression de la CBP à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques, pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire. La fréquence posologique doit être réduite en cas d'évolution de la maladie vers un stade avancé (c.-à-d. classe A à classe B ou C de Child-Pugh) [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Les patients exposés à un risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux présentant des symptômes de dégradation de la fonction hépatique confirmés en laboratoire, indiquant un risque de décompensation et/ou de progression de la cirrhose, doivent être suivis de plus près. Des maladies intercurrentes sévères susceptibles d'aggraver la fonction rénale ou d'entraîner la déshydratation (p. ex. gastroentérite) peuvent augmenter le risque de décompensation hépatique. Interrompez le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent une aggravation de la fonction hépatique confirmée par des analyses de laboratoire ou des preuves cliniques indiquant un risque de décompensation, et surveillez la fonction hépatique des patients. Envisagez d'arrêter

le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent des réactions indésirables d'origine hépatique importantes sur le plan clinique [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Cessez le traitement par OCALIVA chez les patients chez qui apparaît une occlusion complète des voies biliaires [voir [CONTRE-INDICATIONS](#)].

Prurit sévère

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 randomisé, contrôlé, à double insu, mené durant 12 mois auprès de 216 patients, un prurit sévère 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 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Le prurit sévère 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 une fois par jour à 10 mg une fois par jour après six mois de traitement (n = 33), l'incidence du prurit sévère était de 0 % aux mois 0 à 6 et de 15 % aux mois 6 à 12. Le délai médian d'apparition du prurit sévère 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 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Populations particulières

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 [TOXICOLOGIE](#)].

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune information sur la présence d'acide obéticholique dans le lait 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.

Enfants (< 16 ans) :

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

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

AC-C

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.

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 sévère (classes A, B et C de Child-Pugh respectivement) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

L'ajustement posologique d'OCALIVA est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère (classes B et C de Child-Pugh) et de cirrhose décompensée. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Surveillez tous les patients pour suivre l'évolution de la CBP à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques afin de déterminer si un ajustement posologique est nécessaire [voir [Effets indésirables d'origine hépatique](#)].

AC-C

Le traitement par OCALIVA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère doit être instauré et encadré par un professionnel de la santé compétent dans la prise en charge de la CBP.

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, chez les patients ne répondant pas à OCALIVA administré à la plus forte dose recommandée et tolérée, et qui présentent une

baisse du cholestérol LHD, il y a lieu de peser les risques potentiels et les avantages de la poursuite du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

AC-C 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 $\geq 5\%$) ont été le prurit, la fatigue, la constipation, les douleurs oropharyngées et les arthralgies. Le prurit a diminué lorsque les doses initiales d'AOC 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 [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) ont été observés chez les patients atteints de CBP, principalement avec des doses plus élevées d'AOC (25 à 50 mg/jour), et généralement au cours des 1 à 3 premiers mois de traitement. Des ajustements de la posologie sont nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (classes B et C sur l'échelle de Child-Pugh) et une cirrhose décompensée [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Les effets indésirables les plus courants survenus chez $\geq 1\%$ 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 1](#).

Tableau 1 : 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 (%)	Placebo (N = 134) Sujets ^[2]	Total AOC (N = 306) Sujets ^[2]
Tous événements indésirables survenant pendant le traitement		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	54 (40 %)	209 (68 %)
Éruption cutanée	4 (3 %)	11 (4 %)
Sécheresse cutanée	2 (1 %)	7 (2 %)
Eczéma	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Érythème	0	5 (2 %)
Affections gastro-intestinales		
Constipation	7 (5 %)	22 (7 %)
Gêne abdominale	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Selles décolorées	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Infections et infestations		
Grippe	4 (3 %)	12 (4 %)
Sinusite	2 (1 %)	8 (3 %)
Bronchite	0	7 (2 %)
Cystite	0	5 (2 %)
Abcès dentaire	0	5 (2 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	18 (13 %)	44 (14 %)
Œdème périphérique	2 (1 %)	11 (4 %)
Pyrexie	3 (2 %)	8 (3 %)
Frissons	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Douleur à la poitrine	1 (< 1 %)	5 (2 %)
Asthénie	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Arthralgie	6 (4 %)	15 (5 %)
Douleur aux extrémités	3 (2 %)	9 (3 %)
Myalgie	2 (1 %)	7 (2 %)
Arthrose	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Affections du système nerveux		
Syncope	1 (< 1 %)	5 (2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	3 (2 %)	18 (6 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	3 (2 %)	8 (3 %)
Douleur liée à l'intervention	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Éraflure	0	4 (1 %)
Affections psychiatriques		
Trouble du sommeil	0	4 (1 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Otalgie	1 (< 1 %)	5 (2 %)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Hypothyroïdie	1 (< 1 %)	5 (2 %)

^[1] Les effets indésirables apparus durant le traitement sont définis comme des 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 biliaries ou antihistaminiques) était de 30 sur 51 (59 %) dans le groupe OCALIVA 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 les groupes de traitement AOC par rapport au 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 graves ou cliniquement significatifs d'origine hépatique ont été signalés à la posologie recommandée d'OCALIVA : un patient du groupe de traitement OCALIVA 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 ÉIG (effets indésirables graves) sont survenus dans l'ensemble du groupe AOC, comparativement à deux ÉIG dans le groupe placebo. Trois ÉIG ont été signalés aux rubriques Classe de système organique « Affections hépatobiliaires » ou « Affections gastro-intestinales », à savoir l'hémorragie gastro-intestinale, l'ictère 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.

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période de pharmacovigilance 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), ascite, aggravation de l'encéphalopathie hépatique [voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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.

Interactions médicament-médicament

Résines chélatrices des acides biliaires

Les résines chélatrices des acides biliaires, comme la cholestyramine, le colestipol ou le colesevelam, 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 biliaires, il doit prendre OCALIVA au moins 4 heures avant ou 4 heures après la résine chélatrice des acides biliaires, ou à un intervalle le plus grand possible [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Warfarine

L'administration concomitante de 25 mg de warfarine en dose unique et de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour a donné lieu à une augmentation de 13 % de l'exposition systémique à la S-warfarine et à une réduction de 11 % dans le rapport international normalisé maximum (RNI). 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.

Substrats du CYP1A2 avec indice thérapeutique étroit

L'acide obéticholique peut augmenter l'exposition aux médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP1A2. 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.

Caféine (substrat du CYP1A2) : l'administration concomitante de 200 mg de caféine en dose unique et d'OCALIVA à 10 mg une fois par jour a donné lieu à une augmentation de 42 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et de 6 % de la concentration maximale (C_{\max}) de caféine.

Oméprazole (substrat du CYP2C19) : l'administration concomitante de 20 mg d'oméprazole en dose unique et de 10 mg d'OCALIVA une fois par jour a donné lieu à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe (ASC) et une augmentation de 33 % de la concentration maximale (C_{\max}) d'oméprazole.

L'administration concomitante de 20 mg d'oméprazole une fois par jour et d'OCALIVA 10 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de 16 % de l'ASC et une augmentation de 19 % de la C_{\max} de l'exposition totale à l'acide obéticholique. L'administration concomitante de 40 mg d'oméprazole une fois par jour et d'OCALIVA 10 mg une fois par jour n'a pas été étudiée.

Rosuvastatine 20 mg (substrat du BCRP, de l'OATP1B1, l'OATP1B3) : augmentation de 22 % de l'ASC et de 27 % de la C_{\max} de rosuvastatine.

Des interactions limitées ont été constatées lorsque les médicaments suivants ont été administrés en doses uniques de manière concomitante avec 10 mg d'OCALIVA une fois par jour :

Midazolam 2 mg (substrat du CYP3A4) : augmentation de 2 % de l'ASC et de 2 % de la C_{\max} de midazolam.

Dextrométhorphan 30 mg (substrat du CYP2D6) : augmentation de 11 % de l'ASC et de 12 % de la C_{\max} de dextrométhorphan.

Digoxine 0,25 mg (substrat de la P-gp) : augmentation de 1 % de l'ASC et de 3 % de la C_{\max} de digoxine.

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 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.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-style de vie

Il n'existe aucune étude adéquate, bien contrôlée concernant les effets du médicament sur le style de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

Posologie recommandée et modification posologique

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 varient selon le stade de la maladie, comme le montre le [Tableau 2](#) [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)].

AC-C Avant l'instauration du traitement par OCALIVA chez les patients présumément atteints d'une cirrhose, évaluez la classe du patient sur l'échelle de Child-Pugh (A, B ou C) et déterminez la posologie initiale appropriée [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [ESSAIS CLINIQUES](#)].

Tableau 2 : Posologie par population de patients atteints de la CBP et par stade de la maladie

Stade/Classification	Stade/Classification Classe A de l'échelle de Child-Pugh, patients non cirrhotiques ou atteints de cirrhose compensée	Classe B ou C de Child-Pugh ou Patients présentant des antécédents de décompensation ^a
Dose de départ	5 mg une fois par jour	5 mg une fois par semaine
Titrage de la dose	Pour les patients n'ayant pas atteint une réduction suffisante de la PA et/ou de la bilirubine totale après les 6 premiers mois de traitement et qui tolèrent OCALIVA ^b , augmentez la dose à	Pour les patients n'ayant pas atteint une réduction suffisante de la PA et/ou de la bilirubine totale après les 3 premiers mois de traitement et qui tolèrent OCALIVA ^b , augmentez la dose à 5 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle)

	10 mg une fois par jour pour améliorer la réponse [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES]	Ultérieurement, augmentez la dose à 10 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle) suivant la réponse et la tolérance
Dose maximale d'OCALIVA	10 mg une fois par jour	10 mg deux fois par semaine (à au moins 3 jours d'intervalle)
^a Saignements variqueux gastro-œsophagiens, apparition ou aggravation de l'ictère (jaunisse), péritonite bactérienne spontanée, etc. ^b Avant d'ajuster la posologie, réévaluez la classe sur l'échelle de Child-Pugh.		

Surveillance de l'innocuité, interruption ou arrêt du traitement

Surveillez systématiquement la progression de la CBP pendant le traitement par OCALIVA à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques, pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire. Réduisez la fréquence posologique des patients dont la maladie évolue de la classe A vers la classe B ou C de Child-Pugh. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients à risque accru de décompensation hépatique, y compris ceux présentant une aggravation de la fonction hépatique confirmée par des analyses de laboratoire (c.-à-d. bilirubine totale, RIN, albumine) et/ou une évolution vers la cirrhose.

Interrompez le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent une aggravation de la fonction hépatique confirmée par des analyses de laboratoire ou des preuves cliniques indiquant un risque de décompensation, et surveillez la fonction hépatique des patients.

Si les résultats du patient reviennent au niveau initial, évaluez les risques et les avantages potentiels d'une reprise du traitement par OCALIVA. Si le traitement est repris, utilisez la dose de départ recommandée en l'ajustant en fonction de la classe sur l'échelle de Child-Pugh.

Envisagez d'arrêter le traitement par OCALIVA chez les patients qui présentent des réactions indésirables d'origine hépatique importantes sur le plan clinique.

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.

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 [ESSAIS CLINIQUES](#)].

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

Patients non cirrhotiques ou de classe A sur l'échelle de Child-Pugh :

- 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.

Patients de classe B ou C sur l'échelle de Child-Pugh ou atteints de cirrhose décompensée :

- Réduction de la dose d'OCALIVA à :
 - 5 mg une fois par semaine, chez les patients ne tolérant pas la dose de 5 mg deux fois par semaine
 - 10 mg une fois par semaine, chez les patients ne tolérant pas la dose de 10 mg deux fois par semaine
- Interruption temporaire du traitement par OCALIVA pendant 2 semaines maximum, puis reprise du traitement à une dose réduite, le cas échéant.
 - Augmentation de la dose à 10 mg deux fois par semaine, 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.

Administration

Prenez OCALIVA 30 minutes avant le petit-déjeuner [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

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

SURDOSAGE

Chez 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), une augmentation de l'incidence des effets indésirables d'origine hépatique, proportionnelle à la dose administrée a été signalée, y compris des élévations dans les tests de biochimie hépatique, des ascites, un ictère (jaunisse), une hypertension portale et une exacerbation de cholangite biliaire primitive [voir [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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acide obéticholique est un agoniste du récepteur farnésolide 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.

Pharmacodynamique

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 cholangite biliaire primitive (CBP), l'acide obéticholique a réduit la protéine C-réactive (CRP), l'immunoglobuline M (IgM) et la cytokeratine 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 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.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Valeurs moyennes (ÉT) de divers paramètres pharmacocinétiques (PC) liés aux doses totales d'AOC après l'administration de doses uniques d'AOC (sujets sains)

Paramètres PC	Étude 747-105			747-115		747-116	
	5 mg (n = 8)	10 mg (n = 8)	25 mg (n = 8)	10 mg (n = 157)		10 mg (n = 152)	
				Comprimé d'image commerciale	Comprimé de développement clinique	Comprimé d'image commerciale	Capsule
C _{max} (ng/ml)/	28,8 (13,80)	53,7 (36,86)	125,5 (53,74)	65,1 (28,60)	57,5 (24,17)	60,6 (28,05)	58,9 (25,88)
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	236,6 (150,20)	568,1 (409,68)	1259,7 (645,53)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
ASC ₀₋₁₆₈ (ng·h/ml)	S.O.	S.O.	S.O.	1770 (930,9)	1730 (876,4)	1570 (763,7)	1620 (764,6)
ASC _{0-t} (ng/h/ml)	534,2 (345,69)	1040,1 (692,74)	2357,2 (882,60)	1930 (1079)	1860 (969,3)	1670 (825,9)	1710 (826,8)
t _{max} ^a (h)	4,5 (0,3-60)	4,5 (0,3-11,0)	1,8 (1,5-36,0)	NC	NC	NC	NC

ASC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps; ASC_{0-t} = ASC du temps zéro jusqu'au dernier échantillonnage avec concentration d'analytes mesurable; ASC₀₋₂₄ = aire sous la courbe du temps zéro à 24 heures; ASC₀₋₁₆₈ = aire sous la courbe du temps zéro à 168 heures; C_{max} = concentration maximale (observée); S.O. = sans objet; NC = non calculé; AOC = acide obéticholique; ÉT = écart type; T_{max} = temps requis pour que le médicament atteigne la concentration plasmatique maximale.

^a Valeurs moyennes (min-max).

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 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 [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.

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. 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 radiomarqué, 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 particulières et états pathologiques

Enfants :

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

Personnes âgées :

AC-C 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.

Âge, sexe, race, ethnicité :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe ou la race et l'ethnie ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de l'acide obéticholique.

Insuffisance hépatique :

AC-C 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'aire moyenne sous la courbe

du total de l'acide obéticholique de 1,1, de 4 et de 17 fois respectivement entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (classes A, B et C de Child-Pugh respectivement) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale [voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Insuffisance rénale :

L'acide obéticholique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] inférieur à 60 ml/min/1,73 m²). Dans l'analyse pharmacocinétique de la population, un DFGe supérieur à 50 ml/min/1,73 m² n'a pas produit d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'acide obéticholique et de ses métabolites conjugués.

Effet de l'IMC :

AC-C 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 67,4 kg. Cependant, les résultats de l'essai clinique pivot ne confirment pas cette hypothèse [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)].

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés d'OCALIVA sont disponibles en concentration de 5 mg et de 10 mg pour administration orale. Chaque comprimé contient de l'acide obéticholique, principe actif, et les ingrédients inactifs suivants : cellulose de 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.

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

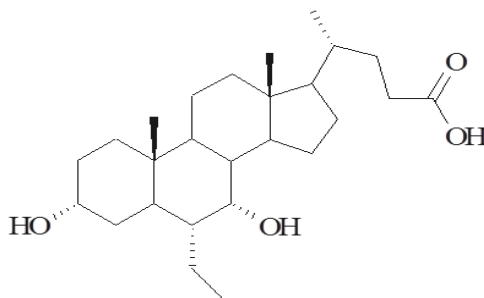
OCALIVA, indiqué pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez des adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes présentant une intolérance à l'AUDC, bénéficie d'une autorisation de mise 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 de plus amples renseignements pour OCALIVA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions - médicaments (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>).

RENSEIGNEMENTS 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 :	C ₂₆ H ₄₄ O ₄
Masse moléculaire :	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.

ESSAIS CLINIQUES

AC-C

L'essai POISE était un essai 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 AUCD depuis au moins 12 mois (à une dose stable depuis au moins 3 mois), ou dont l'intolérance à l'AUCD les avait empêchés de prendre l'AUCD 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 deux 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 sévère 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 phosphatase alcaline (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'AUCD chez 93 % des patients pendant l'essai et en monothérapie chez 7 % des patients ne tolérant pas l'AUCD.

Le critère d'évaluation primaire était l'analyse des répondeurs au mois 12, où la réponse était définie par un ensemble à trois critères : un taux de phosphatase alcaline (PA) inférieur à 1,67 fois la limite supérieure de la normale (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 4](#).

Tableau 4 : Les 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 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 limite supérieure de la normale (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).

Le [Tableau 5](#) 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 5 : Pourcentage des patients adultes atteints de CBP ayant satisfait au critère composite principal à 6 mois et à 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 p ^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 p ^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)
Réduction 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

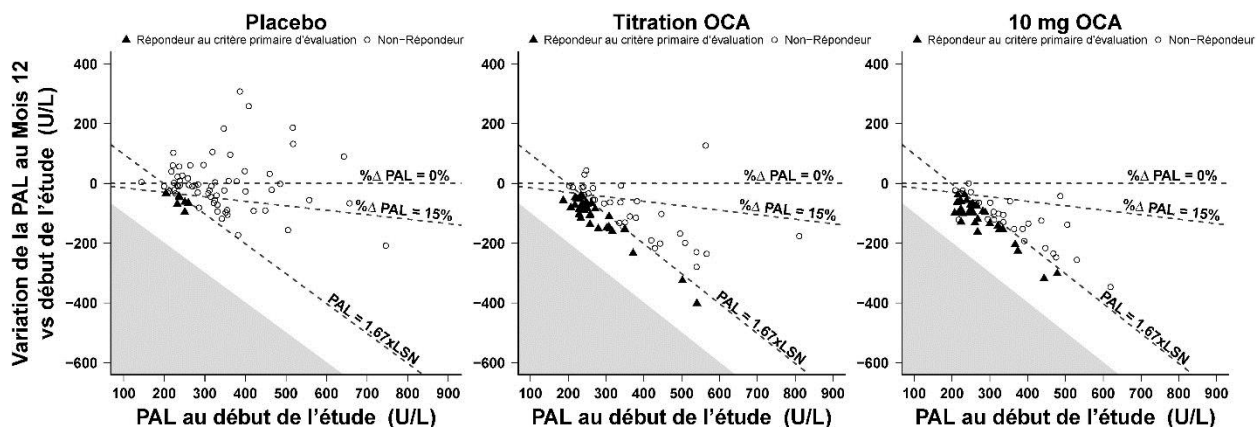
supérieure à la LSN ou la diminution de la PA était inférieure à 15 %); et un groupe placebo. Ainsi, 16 patients (7 %) ont présenté une intolérance à l'AUDC et ont été traités par OCALIVA en monothérapie ou par placebo.

^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 observé une réduction d'au moins 15 % (21/73) de la PA après 12 mois de traitement par rapport à 29 % des patients du groupe placebo (voir [Figure 1](#)). De plus, 36 % (26/73) des patients traités par placebo ont observé 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.

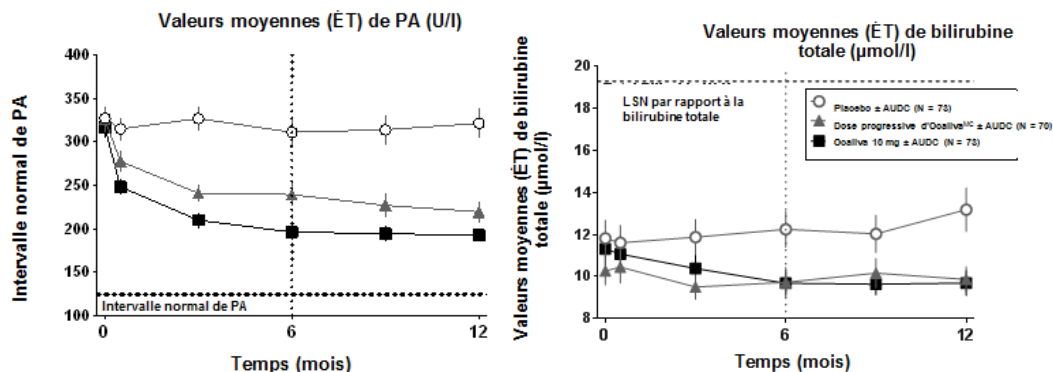
Figure 1 : Changements observés dans les taux de PA chez les patients individuels entre le début de l'essai et au mois 12 pour les répondeurs par rapport aux répondeurs, par groupe de traitement



Moyenne des réductions de la PA et de la bilirubine totale

La [Figure 2](#) montre la moyenne des réductions de la PA chez les patients traités par OCALIVA en comparaison à celle des patients du groupe placebo. Les réductions 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 la majorité des 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 réductions de PA ont été observées au mois 12 [voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Pendant la période de 12 mois, en double aveugle, les taux de bilirubine ont augmenté chez les patients du groupe placebo et se sont stabilisés chez les patients sous OCALIVA.

Figure 2 : Moyenne de la PA et de la bilirubine 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 affectés 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 (-48, 32) U/l dans le groupe placebo.

OCALIVA en monothérapie

Cinquante et un (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 traités par OCALIVA à 10 mg une fois par jour et 27 traités par placebo) dans le cadre d'une analyse combinée des données de l'essai POISE et d'un essai randomisé à double insu 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 traité par 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 traités par 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 (IMC)

Dans l'essai POISE de phase 3, 177 patients avaient un 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 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 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 [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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. La combinaison unique qui allie une diminution de la synthèse des acides biliaires et une augmentation du transport des acides biliaires hors des hépatocytes 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 établissent 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 en ligne avec 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) et (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 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.

TOXICOLOGIE

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 (2,5 à 5 fois la DMRH), où une augmentation dose-dépendante de l'incidence des effets indésirables sur le foie, 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 MRHD pour se situer dans une plage 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.

Carcinogénèse

Le potentiel cancérigène 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).

Mutagenèse

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.

Effet sur la fertilité

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.

RÉFÉRENCES

Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et coll., « Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study ». *Gastroenterology*. 147, no 6 (23 août 2014), p. 1338-49.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

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.

Il a été approuvé *avec conditions*. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

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 drogues 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.

Pr **OCALIVA**

Comprimés d'acide obéticholique

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

Mises en garde et précautions importantes

- Si vous êtes atteint(e) de cholangite biliaire primitive (CBP) associée à une cirrhose avancée, une dose inférieure d'**OCALIVA** pourrait vous être recommandée.
- 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 déterminer la dose et la fréquence de prise d'**OCALIVA** qui vous conviennent.
- L'aggravation des problèmes hépatiques, l'insuffisance hépatique et, dans certains cas, l'insuffisance hépatique mortelle, se sont produites chez des patients atteints de CBP associée à une cirrhose hépatique avancée lorsqu'**OCALIVA** était pris plus fréquemment qu'il n'est recommandé.
- La dose de départ recommandée d'**OCALIVA** pour les patients atteints de CBP associée à une cirrhose avancée est de 5 mg une fois par semaine.
- Si vos problèmes hépatiques s'aggravent, votre professionnel de la santé peut décider de modifier votre dose d'**OCALIVA** ou d'arrêter le traitement.
- Le traitement par **OCALIVA** des patients atteints de CBP associée à une cirrhose avancée doit être supervisé par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la CBP.

Pourquoi **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.

Comment **OCALIVA agit-il?**

L'acide obéticholique réduit les concentrations des acides biliaires dans le foie. Ceci peut ralentir ou prévenir une progression de la maladie.

Quels sont les ingrédients d'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 offert sous les formes posologiques qui suivent :

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 d'OCALIVA? »).
- 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 secondaires 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 sévères, intenses, étendues ou persistantes, ou de démangeaisons qui vous causent de la gêne 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 que vous devez 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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

OCALIVA peut interférer avec l'action de vos autres médicaments.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OCALIVA : cholestyramine, colestipol, colesevelam, warfarine, théophylline, tizanidine et 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 adulte habituelle :

- La dose de départ recommandée d'OCALIVA est de 5 mg par voie orale une fois par jour.
- Si vous êtes atteint(e) de CBP associée à une cirrhose avancée, une dose inférieure d'OCALIVA pourrait vous être recommandée.
- La dose de départ recommandée d'OCALIVA pour les patients atteints de CBP associée à une cirrhose avancée est de 5 mg une fois par semaine.
- Avant de débiter un traitement par OCALIVA et au cours du traitement, votre professionnel de la santé demandera des analyses pour vérifier l'état votre foie. Ces analyses permettront à votre professionnel de la santé de déterminer la dose et la fréquence de prise d'OCALIVA qui vous conviennent.
- Ne dépassez pas la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
- Si votre professionnel de la santé estime que vos tests de fonction hépatique ne s'améliorent pas suffisamment, il peut décider d'augmenter la dose du médicament.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé ou votre centre antipoison régional.

Si vous croyez avoir pris trop d'OCALIVA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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?

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. En prenant OCALIVA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS 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'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires
 Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut contribuer à identifier des effets secondaires qui n'avaient pas été observés auparavant et à modifier les renseignements sur l'innocuité d'un produit.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffect;
- Composer le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa, ON
K1A 0K9
 Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur MedEffect.

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 :

Entreposez 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, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site; le site Web du fabricant www.interceptpharma.com, ou en téléphonant le 1-844-782-4278.

Le présent dépliant a été rédigé par Intercept Pharmaceuticals.

Dernière révision : 05 juin 2018.