

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OCALIVA® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de OCALIVA.

OCALIVA® (ácido obeticólico) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016

ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA E INSUFICIENCIA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA CON CIRROSIS

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo

- Se han informado descompensación e insuficiencia hepáticas, a veces mortales o que generaron la necesidad de un trasplante de hígado, con el tratamiento con OCALIVA en pacientes con colangitis biliar primaria (PBC) con cirrosis compensada o descompensada. (5.1)
- OCALIVA está contraindicado en pacientes con PBC con cirrosis descompensada, un evento de descompensación previo o con cirrosis compensada que tienen evidencia de hipertensión portal. (4)
- Interrumpir permanentemente OCALIVA en pacientes que desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática, que tengan cirrosis compensada y que desarrollen evidencia de hipertensión portal, o que experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas durante el tratamiento. (2.3, 5.1)

INDICACIONES Y USO

OCALIVA, un agonista del receptor X farnesiloide (FXR), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (PBC)

- sin cirrosis o
- con cirrosis compensada que no presentan evidencia de hipertensión portal,

ya sea en combinación con ácido ursodesoxicólico (ursodeoxycholic acid, UDCA) con una respuesta inadecuada al UDCA o como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el UDCA.

Esta indicación está aprobada en condiciones de aprobación acelerada en función de una reducción de la fosfatasa alcalina (ALP). No se ha establecido una mejora en la supervivencia o en los síntomas relacionados con la enfermedad. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Régimen de administración de dosis recomendado

La dosis inicial recomendada de OCALIVA para pacientes con PBC sin cirrosis o con cirrosis compensada que no tienen evidencia de hipertensión portal, que no han alcanzado una respuesta bioquímica adecuada a una dosis adecuada de UDCA durante al menos 1 año o que son intolerantes al UDCA se indica a continuación:

- Comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día durante los primeros 3 meses.
- Después de los primeros 3 meses, en el caso de los pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada de la ALP o la bilirrubina total y que toleren OCALIVA, aumentar a una dosis máxima de 10 mg una vez al día. (2.2)

Monitorear de manera rutinaria a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para determinar la respuesta bioquímica, la tolerabilidad y el progreso de la PBC. (2.3)

Tratamiento de pacientes con prurito intolerable

- Consulte la información de prescripción completa para conocer las opciones de tratamiento. (2.4)

Instrucciones de administración

- Tomar con o sin alimentos. (2.5)
- Para pacientes que toman resinas fijadoras de ácido biliar, tomar OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina fijadora de ácido biliar, o con el mayor intervalo posible. (7.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 5 mg, 10 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Cirrosis descompensada (p. ej., clase B o C de Child-Pugh) o un evento de descompensación previo (4)
- Cirrosis compensada con evidencia de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) (4)
- Obstrucción biliar completa (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC y cirrosis:** Monitorear a los pacientes en forma rutinaria para detectar el progreso de la PBC, incluidas las reacciones adversas hepáticas, con evaluaciones de laboratorio y clínicas. Monitorear atentamente a los pacientes en riesgo de descompensación hepática. Interrumpir permanentemente en pacientes que desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática; que tengan cirrosis compensada y que desarrollen evidencia de hipertensión portal; que experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas; o que desarrollen obstrucción biliar completa. Interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad intercurrente grave. (2.3, 4, 5.1)
- **Prurito grave:** las estrategias de tratamiento incluyen la incorporación de resinas fijadoras de ácido biliar o antihistamínicos, una disminución de la dosis de OCALIVA o la interrupción temporal de la dosis. (2.4, 5.2)
- **Reducción de los niveles de HDL-C:** monitorear para detectar cambios en los niveles séricos de lípidos durante el tratamiento. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) son: prurito, fatiga, dolor y molestias abdominales, erupción, dolor orofaríngeo, mareos, estreñimiento, artralgia, anomalía de la función tiroidea y eccema. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Intercept Pharmaceuticals al 1-844-782-ICPT o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Warfarina:** potencial de disminución del índice internacional normalizado (INR); monitorear el INR y ajustar la dosis de warfarina, según sea necesario, para mantener el rango de INR objetivo. (7.2)
- **Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y tizanidina):** posibilidad de aumento de la exposición a sustratos de CYP1A2; monitorear las concentraciones farmacológicas de sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho. (7.3)
- **Inhibidores de la bomba de expulsión de sales biliares (p. ej., ciclosporina):** evitar su uso. Si es necesario el uso concomitante, monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina. (7.4)

Consulte la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y la **Guía del medicamento** en la **sección 17**.

Revisada: 5/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA CON CIRROSIS	3
1 INDICACIONES Y USO	3
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	3
2.1 Instrucciones importantes sobre posología y administración.....	3
2.2 Régimen de administración de dosis recomendado.....	4
2.3 Monitoreo para evaluar la seguridad, necesidad de la discontinuación de OCALIVA.....	4

2.4 Tratamiento de pacientes con prurito intolerable con OCALIVA	4
2.5 Instrucciones de administración.....	5
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	5
4 CONTRAINDICACIONES	5
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	5
5.1 Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC y cirrosis	5
5.2 Prurito grave.....	6
5.3 Reducción de los niveles de HDL-C.....	7
6 REACCIONES ADVERSAS	7

6.1	Experiencia en ensayos clínicos	8
6.2	Experiencia posterior a la comercialización	10
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	10
7.1	Resinas fijadoras de ácido biliar.....	10
7.2	Warfarina.....	10
7.3	Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho	10
7.4	Inhibidores de la bomba de expulsión de sales biliares.....	10
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.....	11
8.1	Embarazo.....	11
8.2	Lactancia.....	11
8.4	Uso pediátrico.....	12
8.5	Uso geriátrico	12
8.6	Disfunción hepática	12
10	SOBREDOSIS	13

11	DESCRIPCIÓN	13
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA.....	13
12.1	Mecanismo de acción	13
12.2	Farmacodinámica.....	14
12.3	Farmacocinética.....	14
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA	17
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad	17
14	ESTUDIOS CLÍNICOS	17
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN... 21	
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE 21	

*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA CON CIRROSIS

- Se han informado descompensación e insuficiencia hepáticas, a veces mortales o que generaron la necesidad de un trasplante de hígado, con el tratamiento con OCALIVA en pacientes con colangitis biliar primaria (PBC) con cirrosis compensada o descompensada (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- OCALIVA está contraindicado en pacientes con PBC con cirrosis descompensada, un evento de descompensación previo o con cirrosis compensada que tienen evidencia de hipertensión portal (*consulte Contraindicaciones*).
- Interrumpir permanentemente OCALIVA en pacientes que desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática, que tengan cirrosis compensada y que desarrollen evidencia de hipertensión portal, o que experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas durante el tratamiento (*consulte Posología y administración [2.3], Advertencias y precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USO

OCALIVA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (PBC)

- sin cirrosis o
- con cirrosis compensada que no presentan evidencia de hipertensión portal,

ya sea en combinación con ácido ursodesoxicólico (ursodeoxycholic acid, UDCA) con una respuesta inadecuada al UDCA o como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el UDCA.

Esta indicación está aprobada en condiciones de aprobación acelerada en función de una reducción de la fosfatasa alcalina (ALP) (*consulte Estudios clínicos [14]*). No se ha establecido una mejora en la supervivencia o en los síntomas relacionados con la enfermedad. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes sobre posología y administración

Antes del inicio de OCALIVA, los proveedores de atención médica deben determinar si el paciente tiene cirrosis descompensada (p. ej., clase B o C de Child-Pugh), si ha tenido un evento de descompensación previo o si tiene cirrosis compensada con evidencia de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) porque OCALIVA está contraindicado en estos pacientes (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1]*).

2.2 Régimen de administración de dosis recomendado

La dosis recomendada de OCALIVA para pacientes con PBC sin cirrosis o con cirrosis compensada que no tienen evidencia de hipertensión portal, que no han alcanzado una respuesta bioquímica adecuada a una dosis adecuada de UDCA durante al menos 1 año o que son intolerantes al UDCA (*consulte Estudios clínicos [14]*) se indica a continuación:

- Comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día durante los primeros 3 meses.
- Después de los primeros 3 meses, en el caso de los pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada de la ALP o la bilirrubina total y que toleren OCALIVA, aumentar a una dosis máxima de 10 mg una vez al día.

2.3 Monitoreo para evaluar la seguridad, necesidad de la discontinuación de OCALIVA

Monitorear de manera rutinaria a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para determinar la respuesta bioquímica, la tolerabilidad y el progreso de la PBC. Monitorear atentamente a los pacientes con cirrosis compensada, enfermedad hepática concomitante (p. ej., hepatitis autoinmune, enfermedad hepática alcohólica) o enfermedad intercurrente grave para detectar evidencia nueva de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) o aumentos por encima del límite superior de lo normal en bilirrubina total, bilirrubina directa o tiempo de protrombina. Interrumpir permanentemente OCALIVA en pacientes que desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática; que tengan cirrosis compensada y que desarrollen evidencia de hipertensión portal; que experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas; o que desarrollen obstrucción biliar completa (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1]*).

2.4 Tratamiento de pacientes con prurito intolerable con OCALIVA

Para los pacientes con prurito intolerable que reciben OCALIVA, considerar una o más de las siguientes estrategias de tratamiento:

- Agregar un antihistamínico o resina fijadora de ácido biliar (*consulte Posología y administración [2.5], Estudios clínicos [14]*).
- Reducir la dosis de OCALIVA a:
 - 5 mg cada dos días, para pacientes intolerantes a 5 mg una vez al día.
 - 5 mg una vez al día, para pacientes intolerantes a 10 mg una vez al día.
- Interrumpir temporalmente la administración de OCALIVA durante un máximo de 2 semanas.

Reiniciar a una dosis reducida.

Para los pacientes cuya dosis se reduce o interrumpe, ajustar la dosis en función de la respuesta bioquímica y la tolerabilidad (*consulte Posología y administración [2.2]*).

Considerar interrumpir el tratamiento con OCALIVA en pacientes que continúan experimentando prurito

persistente e intolerable a pesar de las estrategias de tratamiento (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.2\]](#)*).

2.5 Instrucciones de administración

- Tomar OCALIVA con o sin alimentos.
- Para los pacientes que toman una resina fijadora de ácido biliar, tomar OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina fijadora de ácido biliar, o con el mayor intervalo posible (*consulte [Interacciones farmacológicas \[7.1\]](#), [Estudios clínicos \[14\]](#)*).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

OCALIVA está disponible en:

- Comprimido de 5 mg: comprimido redondo de color blanquecino a amarillo, grabado con “INT” en un lado y “5” en el otro.
- Comprimido de 10 mg: comprimido triangular de color blanquecino a amarillo, grabado con “INT” en un lado y “10” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

OCALIVA está contraindicado en pacientes con:

- Cirrosis descompensada (p. ej., clase B o C de Child-Pugh) o un evento de descompensación previo (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).
- Cirrosis compensada que presenten evidencia de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).
- Obstrucción biliar completa.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC y cirrosis

Se han informado descompensación e insuficiencia hepáticas, a veces mortales o que generaron la necesidad de un trasplante de hígado, con el tratamiento con OCALIVA en pacientes con PBC con cirrosis compensada o descompensada. Entre los casos posteriores a la comercialización que la informaron, la mediana del tiempo hasta la descompensación hepática (p. ej., nueva aparición de ascitis) fue de 4 meses para los pacientes con cirrosis compensada; la mediana del tiempo hasta un nuevo evento de descompensación (p. ej., encefalopatía hepática) fue de 2.5 meses para los pacientes con cirrosis descompensada.

Algunos de estos casos se produjeron en pacientes con cirrosis descompensada cuando se los trató con una dosis más alta que la recomendada para esa población de pacientes; sin embargo, los casos de

descompensación e insuficiencia hepática continuaron informándose en pacientes con cirrosis descompensada incluso cuando recibieron la dosis recomendada.

Se observó hepatotoxicidad en los ensayos clínicos de OCALIVA. Se observó una relación dosis-respuesta para la aparición de reacciones adversas hepáticas, incluida ictericia, empeoramiento de la ascitis y exacerbación de la colangitis biliar primaria con dosis de OCALIVA de 10 mg una vez al día a 50 mg una vez al día (hasta 5 veces la dosis recomendada más alta), tan solo un mes después de iniciar el tratamiento con OCALIVA en dos ensayos clínicos controlados con un placebo, de 3 meses de duración, en pacientes con PBC principalmente en etapa inicial (*consulte Sobredosis [10]*).

En un análisis agrupado de tres ensayos clínicos controlados con un placebo en pacientes con PBC principalmente en etapa inicial, las tasas de incidencia ajustadas a la exposición para todas las reacciones adversas hepáticas graves y clínicamente significativas, y las elevaciones aisladas en análisis bioquímicos hepáticos, por cada 100 años de exposición del paciente (patient exposure years, PEY) fueron: 5.2 en el grupo de OCALIVA 10 mg (dosis más alta recomendada), 19.8 en el grupo de OCALIVA 25 mg (2.5 veces la dosis más alta recomendada) y 54.5 en el grupo de OCALIVA 50 mg (5 veces la dosis más alta recomendada) en comparación con 2.4 en el grupo del placebo.

Manejo del paciente

Monitorear a los pacientes en forma rutinaria para detectar el progreso de la PBC, incluidas las reacciones adversas hepáticas, con evaluaciones de laboratorio y clínicas para determinar si es necesaria la discontinuación del fármaco (*consulte Posología y administración [2.3]*).

Monitorear atentamente a los pacientes con cirrosis compensada, enfermedad hepática concomitante (p. ej., hepatitis autoinmune, enfermedad hepática alcohólica) o enfermedad intercurrente grave para detectar evidencia nueva de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) o aumentos por encima del límite superior de lo normal en bilirrubina total, bilirrubina directa o tiempo de protrombina para determinar si es necesaria la discontinuación del fármaco (*consulte Posología y administración [2.3]*).

Interrumpir permanentemente OCALIVA en pacientes que:

- desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática (p. ej., ascitis, ictericia, hemorragia varicosa, encefalopatía hepática) (*consulte Contraindicaciones [4]*).
- tengan cirrosis compensada y desarrollen evidencia de hipertensión portal (p. ej., ascitis, varices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) (*consulte Contraindicaciones [4]*).
- experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas.
- desarrollen obstrucción biliar completa (*consulte Contraindicaciones [4]*).

Si se produce una enfermedad intercurrente grave, interrumpir el tratamiento con OCALIVA y monitorear la función hepática del paciente. Después de la resolución de la enfermedad intercurrente, considerar los posibles riesgos y beneficios de reiniciar el tratamiento con OCALIVA.

5.2 Prurito grave

Se informó prurito grave en el 23 % de los pacientes en el grupo de OCALIVA 10 mg, en el 19 % de los

pacientes en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y en el 7 % de los pacientes en el grupo del placebo en el ensayo 1, un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, de 12 meses de duración, de 216 pacientes (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). El prurito grave se definió como picazón intensa o generalizada, que interfirió con las actividades de la vida cotidiana o provocó perturbación grave del sueño o molestias intolerables y que, por lo general, requirió intervenciones médicas. En el subgrupo de pacientes en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA que aumentó su dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día después de 6 meses de tratamiento (n=33), la incidencia de prurito grave fue del 0 % desde los meses 0 a 6 y del 15 % desde los meses 6 a 12. La mediana del tiempo hasta el inicio del prurito grave fue de 11, 158 y 75 días para los pacientes en los grupos de OCALIVA 10 mg, ajuste de dosis de OCALIVA y el placebo, respectivamente.

Considerar la evaluación clínica de pacientes con nueva aparición o empeoramiento de prurito grave. Las estrategias de tratamiento incluyen la incorporación de resinas fijadoras de ácido biliar o antihistamínicos, una disminución de la dosis de OCALIVA o la interrupción temporal de la dosis de OCALIVA (*consulte Posología y administración [2.4]*).

5.3 Reducción de los niveles de HDL-C

Los pacientes con PBC generalmente exhiben hiperlipidemia caracterizada por un aumento significativo del colesterol total, principalmente debido al incremento de los niveles de colesterol lipoproteico de alta densidad (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C). En el ensayo 1, se observaron reducciones dependientes de la dosis con respecto al inicio en los niveles medios de HDL-C a las 2 semanas en los pacientes tratados con OCALIVA, el 20 % y el 9 % en los grupos de 10 mg y ajuste de dosis, respectivamente, en comparación con el 2 % en el grupo del placebo. En el mes 12, la reducción desde el inicio en el nivel medio de HDL-C fue del 19 % en el grupo de OCALIVA 10 mg, del 12 % en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y del 2 % en el grupo del placebo. Nueve pacientes en el grupo de OCALIVA 10 mg, 6 pacientes en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA, frente a 3 pacientes en el grupo del placebo, tuvieron reducciones del HDL-C a menos de 40 mg/dl.

Monitorear para detectar cambios en los niveles séricos de lípidos durante el tratamiento. En el caso de los pacientes que no responden a OCALIVA después de 1 año a la dosificación más alta recomendada que puede tolerarse (un máximo de 10 mg una vez al día) y que experimentan una reducción en los niveles de HDL-C, ponderar los riesgos potenciales contra los beneficios de continuar el tratamiento.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Prurito grave (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Reducción del HDL-C (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se estudió a un total de 432 pacientes con PBC en tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con un placebo. De estos pacientes, 290 fueron tratados con OCALIVA durante al menos 6 meses, 232 fueron tratados durante al menos 12 meses y 70 fueron tratados durante al menos 2 años. Hubo 131 pacientes que recibieron OCALIVA 10 mg una vez al día y 70 que recibieron OCALIVA 5 mg una vez al día.

En el ensayo 1, se aleatorizaron 216 pacientes (1:1:1) para recibir:

- OCALIVA 10 mg una vez al día durante los 12 meses del ensayo (n=73);
- ajuste de dosis de OCALIVA (5 mg una vez al día durante los 6 meses iniciales, con la opción de aumentar a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses, en pacientes que toleraban OCALIVA, pero tenían ALP 1.67 veces el ULN o más, o bilirrubina total mayor que el ULN, o una reducción de ALP inferior al 15 %) (n=70); o
- placebo (n=73).

Durante el ensayo, se administró OCALIVA o un placebo en combinación con UDCA en el 93 % de los pacientes y como monoterapia en el 7 % de los pacientes que no pudieron tolerar el UDCA. La tasa de discontinuación general fue del 12 % en el grupo de OCALIVA 10 mg, del 10 % en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y del 4 % en el grupo del placebo.

La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg por vía oral una vez al día, durante 3 meses, con ajuste de dosis a 10 mg una vez al día, en función de la tolerabilidad y la respuesta (*consulte Posología y administración [2.2]*). No se recomienda iniciar la terapia con OCALIVA 10 mg una vez al día debido a un mayor riesgo de prurito.

En la [Tabla 1](#), se muestran las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo 1, que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con OCALIVA y con una incidencia al menos un 1 % más alta que en el grupo de tratamiento con un placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas más frecuentes en pacientes adultos con PBC en el ensayo 1 por grupo de tratamiento con o sin UDCA^a

Reacción adversa ^b	OCALIVA 10 mg N=73 %	Ajuste de dosis de OCALIVA ^c N=70 %	Placebo N=73 %
Prurito ^d	70	56	38
Fatiga ^e	25	19	15
Dolor y molestias abdominales ^f	10	19	14
Erupción ^g	10	7	8
Artralgia	10	6	4

Dolor orofaríngeo	8	7	1
Mareos ^h	7	7	5
Estreñimiento	7	7	5
Edema periférico	7	3	3
Palpitaciones	7	3	1
Pirexia	7	0	1
Alteraciones de la función tiroidea ⁱ	4	6	3
Eccema	3	6	0

^a En el ensayo, hubo 16 pacientes (7 %) que fueron intolerantes y no recibieron UDCA concomitante:

6 pacientes (8 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7 %) en el grupo del placebo.

^b Se produce en el 5 % o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con OCALIVA y con una incidencia superior o igual al 1 % mayor a la del grupo de tratamiento con un placebo.

^c Los pacientes aleatorizados al ajuste de dosis de OCALIVA recibieron OCALIVA 5 mg una vez al día durante el período inicial de 6 meses. En el mes 6, los pacientes que toleraban OCALIVA, pero tenían una ALP 1.67 veces el ULN o mayor, o bilirrubina total mayor que el ULN, o una reducción de la ALP inferior al 15 % fueron elegibles para el ajuste de dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses del ensayo.

^d Incluye erupciones cutáneas, prurigo, prurito, prurito generalizado, prurito ocular, prurito en el oído, prurito anal, prurito vulvovaginal, erupción prurítica.

^e Incluye fatiga, cansancio, astenia.

^f Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal.

^g Incluye urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular, erupción por calor, urticaria colinérgica.

^h Incluye mareos, síncope, presíncope.

ⁱ Incluye disminución de la tiroxina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo.

Reacciones adversas hepáticas

En el ensayo 1, las siguientes reacciones adversas hepáticas graves o clínicamente significativas se informaron con la dosis recomendada de OCALIVA: un paciente en el grupo de tratamiento de OCALIVA 10 mg experimentó ascitis; un paciente en el grupo de tratamiento de ajuste de dosis de OCALIVA experimentó dos episodios de ascitis y cuatro episodios de encefalopatía hepática; un paciente en el grupo de tratamiento con un placebo experimentó hemorragia varicosa.

Prurito

Aproximadamente el 60 % de los pacientes tenía antecedentes de prurito en el momento de la inscripción en el ensayo 1. Prurito emergente del tratamiento, incluidos todos los términos descritos en la [Tabla 1](#), que generalmente se inició en el primer mes después del inicio del tratamiento con OCALIVA.

La incidencia de prurito fue más alta en los pacientes que comenzaron con OCALIVA 10 mg una vez al día en relación con el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA, 70 % y 56 %, respectivamente. Las tasas de discontinuación debidas al prurito también fueron más altas en los pacientes que comenzaron con OCALIVA 10 mg una vez al día en relación con el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA, 10 % y 1 %, respectivamente.

La cantidad de pacientes con prurito que requirieron una intervención (p. ej., ajuste de dosis, interrupción del tratamiento o inicio de la administración de resina fijadora de ácido biliar o antihistamínicos) fue de 30

de 51 pacientes (59 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 24 de 39 pacientes (62 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 14 de 28 pacientes (50 %) en el grupo del placebo.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de OCALIVA posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco, especialmente en pacientes con PBC que tienen enfermedad hepática progresiva.

Trastornos hepato biliares: insuficiencia hepática, cirrosis de nueva aparición, aumento de la bilirrubina directa y total, aparición o empeoramiento de ictericia (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Resinas fijadoras de ácido biliar

Las resinas fijadoras de ácido biliar, como colestiramina, colestipol o colesevelam, absorben y reducen la absorción de ácidos biliares y pueden reducir la absorción, la exposición sistémica y la eficacia de OCALIVA. Si está tomando una resina fijadora de ácido biliar, tome OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina fijadora de ácido biliar, o con el mayor intervalo posible (*consulte [Posología y administración \[2.5\]](#)*).

7.2 Warfarina

El índice internacional normalizado (INR) disminuyó después de la administración concomitante de warfarina y OCALIVA (*consulte [Farmacología clínica \[12.3\]](#)*). Monitorear el INR y ajustar la dosis de warfarina, según sea necesario, para mantener el rango objetivo del INR cuando se administre conjuntamente OCALIVA y warfarina.

7.3 Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho

El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a fármacos concomitantes que son sustratos de CYP1A2 (*consulte [Farmacología clínica \[12.3\]](#)*). Se recomienda el monitoreo terapéutico de los sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y tizanidina) cuando se administran conjuntamente con OCALIVA.

7.4 Inhibidores de la bomba de expulsión de sales biliares

Evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de expulsión de sales biliares (bile salt efflux pump, BSEP) como ciclosporina (*consulte [Farmacología clínica \[12.3\]](#)*). Los medicamentos concomitantes que inhiben los transportadores de ácido biliar de la membrana canalicular, como la BSEP, pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugadas, incluido el conjugado de taurina de ácido obeticólico en el hígado, y provocar síntomas clínicos. Si se considera necesario el uso concomitante, monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los escasos datos de humanos disponibles sobre el uso de ácido obeticólico durante el embarazo no son suficientes para informar un riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción en animales, no se observaron anomalías del desarrollo ni daño fetal cuando se administró ácido obeticólico a ratas o conejas preñadas durante el período de organogénesis a exposiciones equivalentes a aproximadamente 13 veces y 6 veces las exposiciones humanas, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH) de 10 mg (*consulte Datos a continuación*).

Se desconocen los riesgos de base estimados de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, se administró ácido obeticólico por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 5, 25 y 75 mg/kg/día. Con 25 mg/kg/día (una dosis que produjo exposiciones sistémicas aproximadamente 13 veces superiores a las de los seres humanos con la DMRH de 10 mg), no hubo toxicidad materna ni para el desarrollo. Con 75 mg/kg/día (aproximadamente 40 veces la exposición en humanos en la DMRH), se observaron pesos corporales fetales reducidos y un aumento del número de reabsorciones tempranas o tardías y fetos no viables. En animales maternos, se observó mortalidad, pérdida fetal, disminución del peso corporal y del consumo de alimentos, así como disminución del aumento de peso corporal con 75 mg/kg/día. Por lo tanto, la toxicidad del desarrollo observada con esta dosis puede ser consecuencia de la toxicidad materna. En conejos, se administró ácido obeticólico por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 3, 9 y 20 mg/kg/día. El ácido obeticólico administrado a dosis de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición en humanos en la DMRH) no fue teratogénico y no produjo ninguna evidencia de daño fetal.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, la administración de ácido obeticólico en ratas durante la organogénesis a través de la lactancia en dosis de 5, 25 y 40 mg/kg/día no produjo efectos en la preñez, el parto o el desarrollo posnatal en ninguna dosis (la dosis de 40 mg/kg/día es equivalente a aproximadamente 21 veces la exposición en humanos en la DMRH).

Los márgenes de exposición al ácido obeticólico se calcularon mediante valores de exposición sistémica (AUC) de ácido obeticólico más metabolitos activos conjugados del ácido obeticólico (ácido tauro-obeticólico y ácido glico-obeticólico) en animales (a las dosis indicadas) y en humanos en la DMRH de 10 mg.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información acerca de la presencia de ácido obeticólico en la leche humana, los efectos que tiene en los lactantes o los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir OCALIVA y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el uso de OCALIVA o la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de OCALIVA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 201 pacientes en ensayos clínicos de OCALIVA que recibieron la dosis recomendada (5 mg o 10 mg una vez al día), 41 (20 %) tenían 65 años de edad o más, mientras que 9 (4 %) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y los pacientes menores de 65 años, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

8.6 Disfunción hepática

Se han informado descompensación e insuficiencia hepáticas, a veces mortales o que generaron la necesidad de un trasplante de hígado, con el tratamiento con OCALIVA en pacientes con PBC con cirrosis compensada o descompensada (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*). OCALIVA está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada (p. ej., clase B o C de Child-Pugh), en aquellos con un evento previo de descompensación o con cirrosis compensada que tengan evidencia de hipertensión portal (p. ej., ascitis, varices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) (*consulte [Contraindicaciones \[4\]](#)*).

En ensayos clínicos de PBC, se observó una relación de respuesta a la dosis para la aparición de reacciones adversas hepáticas con OCALIVA (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).

La exposición plasmática al ácido obeticólico y sus conjugados activos aumenta significativamente en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave (*consulte [Farmacología clínica \[12.3\]](#)*).

Monitorear a los pacientes en forma rutinaria para detectar el progreso de la PBC, con evaluaciones de laboratorio y clínicas. Monitorear atentamente a los pacientes con cirrosis compensada, enfermedad hepática concomitante o enfermedad intercurrente grave para detectar evidencia nueva de hipertensión portal (p. ej., ascitis, várices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente) o aumentos por encima del límite superior de lo normal en bilirrubina total, bilirrubina directa o tiempo de protrombina para determinar si es necesaria la discontinuación del fármaco. Interrumpir permanentemente OCALIVA en pacientes que desarrollen evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática, que tengan cirrosis compensada y que desarrollen evidencia de hipertensión portal, o que experimenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas durante el tratamiento. Interrumpir el tratamiento durante una enfermedad intercurrente grave (*consulte [Posología y administración \[2.3\]](#), [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).

10 SOBREDOSIS

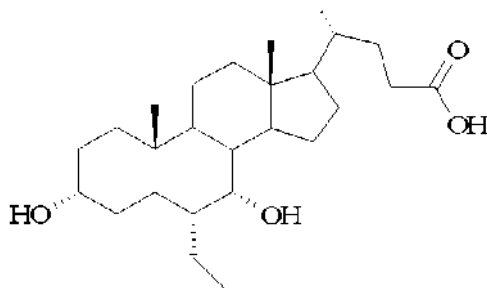
En los ensayos clínicos, los pacientes con PBC que recibieron OCALIVA 25 mg una vez al día (2.5 veces la dosis más alta recomendada) o 50 mg una vez al día (5 veces la dosis más alta recomendada) experimentaron un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de reacciones adversas hepáticas, incluidas elevaciones en las pruebas bioquímicas hepáticas, ascitis, ictericia, hipertensión portal y exacerbaciones primarias de la colangitis biliar.

Se han informado reacciones adversas hepáticas graves después de la comercialización en pacientes con PBC con cirrosis descompensada cuando se administró OCALIVA con más frecuencia que la dosis recomendada; estas reacciones adversas también se informaron en algunos pacientes que recibieron la dosis recomendada (*consulte [Contraindicaciones \[4\]](#), [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).

En caso de sobredosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes y administrar tratamiento de apoyo, según corresponda.

11 DESCRIPCIÓN

OCALIVA es un agonista del receptor X farnesoide (FXR). Desde el punto de vista químico, el ácido obeticólico es ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colán-24-oico. Es un polvo blanco a blanquecino. Es soluble en metanol, acetona y acetato de etilo. Su solubilidad en agua depende del pH. Es ligeramente soluble en pH bajo y muy soluble en pH alto. Su fórmula química es C₂₆H₄₄O₄, el peso molecular es 420.63 g/mol y la estructura química es:



Los comprimidos de OCALIVA se suministran en concentraciones de 5 mg y 10 mg para administración oral. Cada comprimido contiene ácido obeticólico como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio. El recubrimiento es Opadry II (amarillo) que contiene alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol (polietilenglicol 3350), talco y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ácido obeticólico es un agonista del FXR, un receptor nuclear expresado en el hígado y el intestino. El

FXR es un regulador clave de las vías metabólicas, fibróticas, inflamatorias y de ácidos biliares. La activación de FXR disminuye las concentraciones intracelulares de hepatocitos de los ácidos biliares al suprimir la síntesis *de novo* del colesterol, así como al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan el tamaño general del conjunto de ácidos biliares circulantes a la vez que promueven la coléresis, y reducen así la exposición hepática a los ácidos biliares.

12.2 Farmacodinámica

Ajuste de dosis

En el ensayo 1, se observó que la reducción de la ALP se estabilizaba aproximadamente a los 3 meses en la mayoría de los pacientes tratados con OCALIVA de 5 mg una vez al día. El aumento de la dosis de OCALIVA a 10 mg una vez al día en función de la tolerabilidad y la respuesta proporcionó una reducción adicional de la ALP en la mayoría de los pacientes (*consulte Posología y administración [2.2], Estudios clínicos [14]*).

Marcadores farmacodinámicos

En el ensayo 1, la administración de OCALIVA 10 mg una vez al día se asoció con un aumento del 173 % en las concentraciones de FGF-19, una enterocina inducible por FXR que interviene en la homeostasis de ácidos biliares, desde el inicio hasta el mes 12. Las concentraciones de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico se redujeron en 2.7 micromolares y 1.4 micromolares, respectivamente, desde el inicio hasta el mes 12. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Electrofisiología cardíaca

Con una dosis equivalente a 10 veces la dosis máxima recomendada, OCALIVA no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de múltiples dosis orales de OCALIVA 10 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de ácido obeticólico se produjeron en una mediana de tiempo ($T_{máx}$) de aproximadamente 1.5 horas. La mediana de $T_{máx}$ para los conjugados glico- y tauro- del ácido obeticólico fue de 10 horas. La coadministración con alimentos no alteró el grado de absorción del ácido obeticólico (*consulte Posología y administración [2.5]*).

Tras la administración de dosis múltiples de 5, 10 y 25 mg de OCALIVA una vez al día (2.5 veces la dosis más alta recomendada) durante 14 días, las exposiciones sistémicas al ácido obeticólico en forma proporcional a la dosis. Las exposiciones al ácido glico-obeticólico y al ácido tauro-obeticólico, y al ácido obeticólico total (la suma de ácido obeticólico y sus dos conjugados activos) aumentaron más que de forma proporcional a la dosis. La exposición sistémica en equilibrio estacionario (AUC_{0-24h}) alcanzada el día 14 del ácido obeticólico total fue 4.2, 6.6 y 7.8 veces la exposición sistémica (AUC_{0-24h}) alcanzada el día 1 después de la administración de 5, 10 y 25 mg una vez al día, respectivamente.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas humanas del ácido obeticólico y sus conjugados es superior al 99 %. El

volumen de distribución del ácido obeticólico es de 618 l. No se han determinado los volúmenes de distribución del ácido glico y tauro-obeticólico.

Eliminación

Metabolismo

El ácido obeticólico se conjuga con glicina o taurina en el hígado y se secreta en la bilis. Estos conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico se absorben en el intestino delgado, lo que lleva a la recirculación enterohepática. Los conjugados se pueden desconjugar en el íleon y el colon mediante la microbiota intestinal, lo que conduce a la conversión a ácido obeticólico que se puede reabsorber o excretar en las heces, la vía principal de eliminación.

Después de la administración diaria de ácido obeticólico, hubo acumulación de los conjugados de glicina y taurina del ácido obeticólico, que tienen actividades farmacológicas *in vitro* similares a las del fármaco original, el ácido obeticólico. Las relaciones entre los metabolitos y el fármaco original de los conjugados de glicina y taurina del ácido obeticólico fueron de 13.8 y 12.3 respectivamente, después de la administración diaria. Se formó un tercer metabolito adicional de ácido obeticólico, 3-glucurónido, pero se consideró que tenía una actividad farmacológica mínima.

Excreción

Después de la administración de ácido obeticólico radiomarcado, aproximadamente el 87 % de la dosis se excretó en las heces a través de la secreción biliar. Menos del 3 % de la dosis se excretó en la orina sin detección de ácido obeticólico.

Poblaciones específicas

Peso corporal, edad, sexo, raza/origen étnico: en función del análisis farmacocinético de la población, el peso corporal fue un factor de predicción significativo de la farmacocinética del ácido obeticólico, con una menor exposición al ácido obeticólico esperada con un mayor peso corporal. No se espera que el efecto del peso corporal cause un impacto significativo en la eficacia. No se esperaría que la farmacocinética del ácido obeticólico se altere en función de la edad, el sexo o la raza/el origen étnico.

Disfunción renal: en un estudio de farmacocinética de dosis única que utilizó 25 mg de ácido obeticólico (2.5 veces la dosis más alta recomendada), el AUC media del ácido obeticólico total aumentó aproximadamente 1.4 a 1.6 veces en sujetos con disfunción renal leve (TFGe de 60 a 89 ml/min/1.73 m² utilizando la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal [modification of diet in renal disease, MDRD]), moderada (TFGe de 30 a 59 ml/min/1.73 m² mediante MDRD) y grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1.73 m² mediante MDRD), en comparación con sujetos con función renal normal. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Disfunción hepática: el ácido obeticólico se metaboliza en el hígado. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada y grave (clase A, B y C de Child-Pugh, respectivamente), el AUC media del ácido obeticólico total aumentó 1.1, 4 y 17 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal tras la administración de una dosis única de OCALIVA de 10 mg ([consulte Contraindicaciones \[4\]](#), [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#), [Uso en poblaciones específicas \[8.6\]](#)).

Estudios de interacción farmacológica

Efecto del ácido obeticólico sobre otros fármacos

Según estudios *in vitro*, el ácido obeticólico puede inhibir la CYP3A4. Sin embargo, un estudio *in vivo* indicó que el ácido obeticólico no inhibía el CYP3A4 en la dosis recomendada de OCALIVA. No se espera que el ácido obeticólico inhiba las CYP 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6, ni induzca las CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4 en la dosis recomendada de OCALIVA. Se observó una regulación descendente del ARNm de manera dependiente de la concentración para CYP1A2 y CYP3A4 por el ácido obeticólico y sus conjugados de glicina y taurina.

Estudios *in vitro* sugieren que existe la posibilidad de que el ácido obeticólico y sus conjugados de glicina y taurina inhiban los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (cuya significancia clínica se desconoce), pero no a los transportadores gp-P, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2 y MATE, en la dosis recomendada de OCALIVA.

Estudios *in vitro* mostraron que el ácido obeticólico y sus conjugados glicina y taurina inhiben la BSEP de manera dependiente de la dosis. Sin embargo, parece improbable que se produzca una interacción farmacológica *in vivo* debido a la inhibición de la BSEP en pacientes que usan el régimen de administración de dosis recomendado.

La inducción de la BSEP puede producirse mediante la activación del FXR por el ácido obeticólico y sus conjugados, que son agonistas del FXR.

Warfarina: la administración concomitante de 25 mg de warfarina en una dosis única con OCALIVA 10 mg una vez al día dio lugar a un aumento del 13 % en la exposición sistémica a la S-warfarina y una reducción del 11 % en el INR máximo (*consulte [Interacciones farmacológicas \[7.2\]](#)*).

Cafeína (sustrato de CYP1A2): la administración concomitante de 200 mg de cafeína en una dosis única con OCALIVA 10 mg una vez al día produjo un aumento del 42 % en el AUC plasmática y un aumento del 6 % en la C_{máx} de la cafeína (*consulte [Interacciones farmacológicas \[7.3\]](#)*).

Omeprazol (sustrato de CYP2C19): la administración concomitante de 20 mg de omeprazol en una dosis única con OCALIVA 10 mg una vez al día produjo un aumento del 32 % en el AUC y un aumento del 33 % en la C_{máx} de omeprazol. Se desconoce la significancia clínica.

No se observaron interacciones clínicamente relevantes cuando los siguientes fármacos se administraron en dosis únicas en forma concomitante con OCALIVA 10 mg una vez al día:

Midazolam 2 mg (sustrato de CYP3A4): aumento del 2 % en el AUC y la C_{máx} de midazolam.

Dextrometorfano 30 mg (sustrato de CYP2D6): disminución del 11 % en el AUC y disminución del 12 % en la C_{máx} del dextrometorfano.

Digoxina 0.25 mg (sustrato de P-gp): aumento del 1 % en el AUC y disminución del 3 % en la C_{máx} de la digoxina.

Rosuvastatina 20 mg (sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3): aumento del 22 % en el AUC y aumento del 27 % en la C_{máx} de rosuvastatina.

Efecto de otros fármacos sobre el ácido obeticólico

Los datos *in vitro* sugieren que el ácido obeticólico no es metabolizado en ninguna medida significativa por las enzimas CYP450.

Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol): la administración concomitante de omeprazol 20 mg

una vez al día con OCALIVA 10 mg una vez al día provocó un aumento menor de 1.2 veces en la exposición plasmática al ácido obeticólico. No se espera que este aumento sea clínicamente significativo. No se estudió la administración concomitante de omeprazol 40 mg una vez al día con OCALIVA 10 mg una vez al día.

Inhibidores de la BSEP: los datos *in vitro* indican que el ácido tauro-obeticólico es un sustrato de la BSEP (consulte *Interacciones farmacológicas* [7.4]).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se evaluó el potencial carcinogénico del ácido obeticólico en estudios de carcinogenicidad de hasta 2 años de duración en ratones y ratas. En ratones, no hubo hallazgos neoplásicos relacionados con el fármaco en dosis de hasta 25 mg/kg/día de ácido obeticólico, una dosis que produjo exposiciones sistémicas aproximadamente 12 veces superiores a las de los humanos en la DMRH de 10 mg. En ratas, se administró ácido obeticólico en dosis de 2, 7 y 20 mg/kg/día. Con 20 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la exposición humana a la DMRH), el ácido obeticólico causó un aumento en la incidencia de tumores benignos de células de la granulosa en los ovarios y tumores benignos de células granulares en el cuello uterino y la vagina de ratas hembra. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con el fármaco en ratas macho.

El ácido obeticólico no fue genotóxico en la prueba de Ames, una prueba de aberración cromosómica de linfocitos en sangre periférica humana y una prueba de micronúcleos en ratones. El conjugado de glicina del ácido obeticólico tampoco fue genotóxico en una prueba de Ames y en una prueba de aberración cromosómica de linfocitos en sangre periférica humana. El conjugado de taurina de ácido obeticólico no fue genotóxico en una prueba de Ames, y fue negativo en una prueba de aberración cromosómica de linfocitos en sangre periférica humana en presencia de activación metabólica; los hallazgos del análisis de aberración cromosómica en ausencia de activación metabólica no fueron concluyentes.

El ácido obeticólico, administrado en dosis orales de 5, 25 y 50 mg/kg/día a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento y durante todo el período de apareamiento, y a ratas hembra desde 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación, no alteró la fertilidad masculina o femenina ni el desarrollo embrionario temprano en ninguna dosis (la dosis de 50 mg/kg/día es aproximadamente 13 veces la exposición en humanos en la DMRH).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg por vía oral una vez al día, durante 3 meses, con ajuste de dosis a 10 mg una vez al día, en función de la tolerabilidad y la respuesta (consulte *Posología y administración* [2.2]). No se recomienda el inicio de la terapia con una dosis inicial de OCALIVA 10 mg una vez al día debido a un mayor riesgo de prurito (consulte *Reacciones adversas* [6.1]).

El ensayo 1 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo, de 12 meses de duración que evaluó la seguridad y la eficacia de OCALIVA en 216 pacientes con PBC que estaban

tomando UDCA durante al menos 12 meses (en una dosis estable durante al menos 3 meses) o que no pudieron tolerar UDCA y no recibieron UDCA durante al menos 3 meses. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si la ALP era 1.67 veces el límite superior de lo normal (ULN) o mayor o si la bilirrubina total era mayor que 1 vez el ULN pero menor que 2 veces el ULN. Los pacientes fueron excluidos del ensayo si tenían otra enfermedad hepática, presencia de eventos de descompensación hepática clínicamente significativos (es decir, hipertensión portal y sus complicaciones, cirrosis con complicaciones o síndrome hepatorenal), prurito grave o puntaje del Modelo para la enfermedad hepática terminal (Model for End Stage Liver Disease, MELD) de 15 o más.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir OCALIVA 10 mg una vez al día durante los 12 meses del ensayo, (n=73); ajuste de dosis de OCALIVA (5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses, con la opción de aumentar a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses si el paciente toleraba OCALIVA pero tenía ALP 1.67 veces el ULN o más, o bilirrubina total mayor que el ULN, o una reducción de la ALP menor al 15 %) (n=70); o un placebo (n=73). Se administró OCALIVA o un placebo en combinación con UDCA en el 93 % de los pacientes durante el ensayo y como monoterapia en el 7 % de los pacientes que no pudieron tolerar el UDCA.

El criterio de valoración principal fue un análisis de pacientes con respuesta en el mes 12, donde la respuesta se definió como un compuesto de tres criterios: ALP inferior a 1.67 veces el ULN, bilirrubina total inferior o igual al ULN y una disminución de la ALP de al menos el 15 %. El ULN para ALP se definió como 118 U/l para mujeres y 124 U/l para hombres. El ULN de la bilirrubina total se definió en 1.1 mg/dl para las mujeres y en 1.5 mg/dl para los hombres.

El 91 % de población del estudio eran mujeres y el 94 % era de raza blanca. La edad media fue de 56 años (rango de 29 a 86 años). La concentración inicial media de ALP fue de 323.2 U/l, lo que corresponde a 2.74 veces el ULN. Aproximadamente el 29 % de los pacientes tenía niveles de concentración de ALP superiores a 3 veces el ULN. La concentración media inicial de bilirrubina total fue de 0.65 mg/dl y fue inferior o igual al ULN en el 92 % de los pacientes inscritos. En la [Tabla 2](#) se muestra la distribución de los pacientes según los criterios del estadio de la enfermedad de Rotterdam al inicio. Hubo presencia de cirrosis al inicio en 4 pacientes (5 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 7 pacientes (10 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 9 pacientes (12 %) en el grupo del placebo.

Tabla 2: Criterios del estadio de la enfermedad de Rotterdam al inicio en el Ensayo 1 por grupo de tratamiento con o sin UDCA^a

Estadio de la enfermedad ^b	OCALIVA 10 mg (N=73)	Ajuste de dosis de OCALIVA (N=70)	Placebo (N=73)
Inicial, n (%)	66 (90)	64 (91)	65 (89)
Moderadamente avanzado, n (%)	7 (10)	6 (9)	8 (11)
Avanzado, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Los porcentajes se basan en valores no faltantes para cada punto temporal.

^a En el ensayo, hubo 16 pacientes (7 %) que fueron intolerantes y no recibieron UDCA concomitante: 6 pacientes (8 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7 %) en el grupo del placebo.

^b Inicial: bilirrubina total normal y albúmina normal (valores inferiores o iguales al ULN y superiores o iguales al límite inferior del intervalo normal (LLN), respectivamente), Moderadamente avanzado: bilirrubina total anormal o albúmina

anormal, Avanzado: bilirrubina total anormal y albúmina anormal. ULN de bilirrubina total: 1.1 mg/dl (mujeres) y 1.5 mg/dl (hombres). LLN de albúmina: 35 g/l (mujeres y hombres).

En la [Tabla 3](#) se muestra el porcentaje de pacientes por grupo de tratamiento en el ensayo 1 que alcanzaron una respuesta al criterio de valoración principal compuesto en el mes 12 y a los componentes individuales del criterio de valoración principal (es decir, ALP inferior a 1.67 veces el ULN, bilirrubina total inferior o igual al ULN y una disminución de la ALP de al menos el 15 %). Un total de 33 pacientes en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA, que no lograron una respuesta a los 6 meses y toleraron OCALIVA, aumentaron su dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día. De estos 33 pacientes, 13 (39 %) alcanzaron el criterio de valoración principal compuesto a los 12 meses.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes adultos con PBC que alcanzaron el criterio de valoración principal compuesto en el mes 12 en el ensayo 1 por grupo de tratamiento con o sin UDCA^a

	OCALIVA 10 mg (N=73)	Ajuste de dosis de OCALIVA ^b (N=70)	Placebo (N=73)
Criterio de valoración principal compuesto^c			
Tasa de pacientes con respuesta, (%) ^d [CI del 95 %]	48 [36, 60]	46 [34, 58]	10 [4, 19]
Componentes del criterio de valoración principal^c			
ALP menos de 1.67 veces el ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución de la ALP de al menos el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total menor o igual que el ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a En el ensayo, hubo 16 pacientes (7 %) que fueron intolerantes y no recibieron UDCA concomitante: 6 pacientes (8 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7 %) en el grupo del placebo.

^b Los pacientes aleatorizados al ajuste de dosis de OCALIVA recibieron OCALIVA 5 mg durante el período inicial de 6 meses. En el mes 6, los pacientes que toleraban OCALIVA, pero tenían una ALP 1.67 veces el ULN o mayor, o bilirrubina total mayor que el ULN, o una reducción de la ALP inferior al 15 % fueron elegibles para el ajuste de dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses del ensayo.

^c Porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta, definido como una ALP inferior a 1.67 veces el ULN, bilirrubina total inferior o igual al ULN y una disminución de la ALP de al menos el 15 %. Los valores faltantes se consideraron falta de respuesta. Se utilizó la prueba exacta para calcular los intervalos de confianza (CI) del 95 %.

^d $p < 0.0001$ para los grupos de ajuste de dosis de OCALIVA y de OCALIVA 10 mg frente al placebo. Los valores de p se obtienen mediante la prueba de la Asociación General Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por intolerancia al UDCA y ALP previa al tratamiento superior a 3 veces el ULN o AST superior a 2 veces el ULN o bilirrubina total superior al ULN.

^e Las tasas de respuesta se calcularon en función del análisis de casos observado (es decir, $[n = \text{paciente con respuesta observada}] / [N = \text{población ITT}]$); el porcentaje de pacientes con valores en el mes 12 es de 86 %, 91 % y 96 % para los grupos de OCALIVA 10 mg, ajuste de dosis de OCALIVA y el placebo, respectivamente.

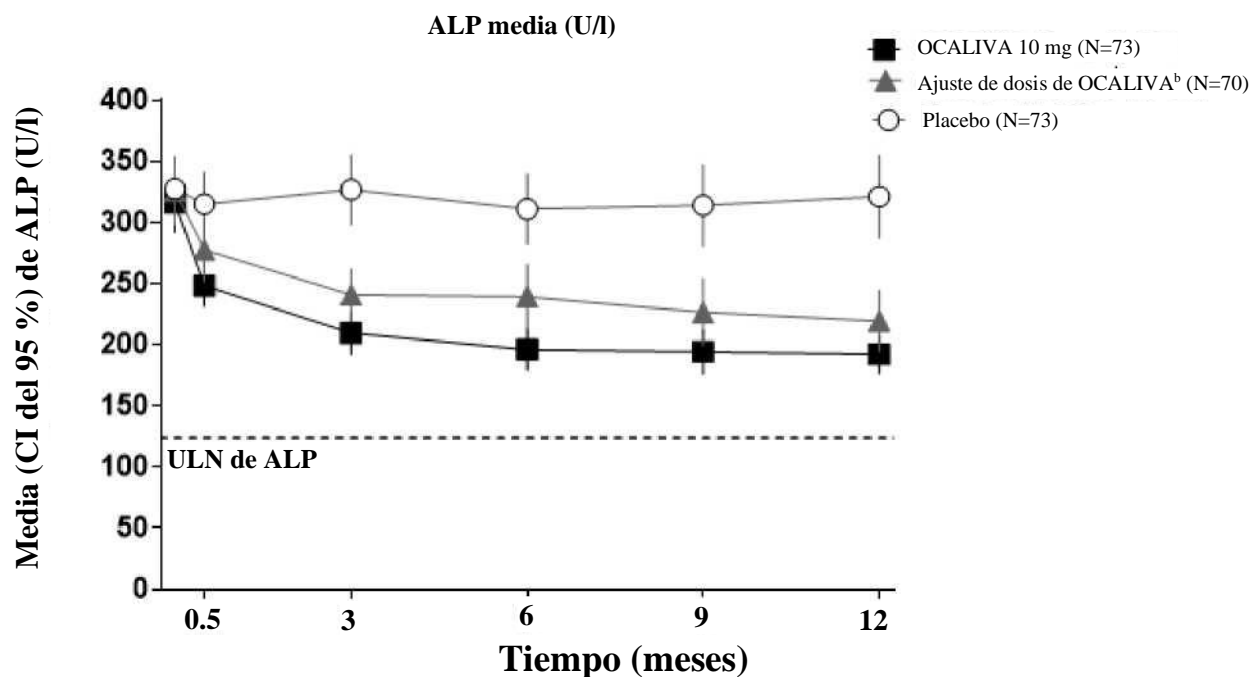
^f El valor medio inicial de bilirrubina total fue de 0.65 mg/dl y fue inferior o igual al ULN en el 92 % de los pacientes inscritos.

Reducción media de la ALP

La [Figura 1](#) muestra las reducciones medias de la ALP en pacientes tratados con OCALIVA en comparación con el placebo. Se observaron reducciones ya en la semana 2, se estabilizaron en el mes 3 y se mantuvieron hasta el mes 12 para los pacientes que se mantuvieron con la misma dosis durante los 12 meses. Aunque el ensayo 1 estudió el ajuste de dosis a los 6 meses, estos datos respaldan el ajuste de

dosis de OCALIVA después de 3 meses (*consulte Posología y administración [2.2]*). En los pacientes del grupo de ajuste de dosis de OCALIVA, cuya dosis de OCALIVA se aumentó de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día, se observaron reducciones adicionales en la ALP en el mes 12 en la mayoría de los pacientes (*consulte Farmacología clínica [12.2]*).

Figura 1: ALP media durante 12 meses en el ensayo 1 por grupo de tratamiento con o sin UDCA^a



^a En el ensayo, hubo 16 pacientes (7 %) que fueron intolerantes y no recibieron UDCA concomitante: 6 pacientes (8 %) en el grupo de OCALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7 %) en el grupo del placebo.

^b Los pacientes aleatorizados al ajuste de dosis de OCALIVA recibieron OCALIVA 5 mg una vez al día durante el período inicial de 6 meses. En el mes 6, los pacientes que toleraban OCALIVA, pero tenían una ALP 1.67 veces el ULN o mayor, o bilirrubina total mayor que el ULN, o una reducción de la ALP inferior al 15 % fueron elegibles para el ajuste de dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses del ensayo.

Reducción media de la GGT

La reducción media (CI del 95 %) en la gamma-glutamil transferasa (GGT) fue de 178 (137, 219) U/l en el grupo de OCALIVA 10 mg, 138 (102, 174) U/l en el grupo de ajuste de dosis de OCALIVA y 8 (-32, 48) U/l en el grupo del placebo.

Monoterapia con OCALIVA

Se evaluaron 51 pacientes con PBC con ALP inicial 1.67 veces el ULN o mayor o bilirrubina total mayor que el ULN para determinar una respuesta bioquímica a OCALIVA en monoterapia (24 pacientes recibieron OCALIVA 10 mg una vez al día y 27 pacientes recibieron un placebo) en un análisis agrupado de los datos del ensayo 1 y de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo de 3

meses de duración. En el mes 3, 9 (38 %) pacientes tratados con OCALIVA alcanzaron una respuesta al criterio de valoración compuesto, en comparación con 1 (4 %) paciente tratado con un placebo. La reducción media (CI del 95 %) en la ALP en pacientes tratados con OCALIVA fue 246 (165, 327) U/l en comparación con un aumento de 17 (-7, 42) U/l en los pacientes tratados con un placebo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de OCALIVA están envasados en un frasco de polietileno de alta densidad de 40 ml, cerrado con un tapón de polipropileno de 33 mm a prueba de niños, que contiene un precinto de inducción. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Comprimidos de 5 mg

Los comprimidos de OCALIVA están disponibles como comprimidos redondos de color blanquecino a amarillo con la marca INT en un lado y 5 en el otro. Cada comprimido contiene 5 mg de ácido obeticólico.

- NDC 69516-005-30 comprimidos de 5 mg en un frasco (30 unidades)

Comprimidos de 10 mg

Los comprimidos de OCALIVA están disponibles como comprimidos triangulares de color blanquecino a amarillo con la marca INT en un lado y 10 en el otro. Cada comprimido contiene 10 mg de ácido obeticólico.

- NDC 69516-010-30 comprimidos de 10 mg en un frasco (30 unidades)

Almacenamiento y manipulación

Almacenar a una temperatura de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada de la USP).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente leer el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC y cirrosis

- Indicar a los pacientes y cuidadores que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si experimentan:
 - Síntomas de progresión de la enfermedad o empeoramiento de la función hepática, como ascitis, ictericia, hemorragia varicosa o encefalopatía hepática.
 - Síntomas de obstrucción biliar completa (*consulte [Contraindicaciones \[4\]](#), [Advertencias y precauciones \[5.1\]](#)*).
 - Signos y síntomas graves o persistentes no específicos de deterioro de la salud:
 - náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre y escalofríos, nueva aparición o empeoramiento de la fatiga, debilidad, pérdida del apetito o deshidratación.

- Informar a los pacientes que deberán someterse a pruebas de laboratorio periódicamente mientras estén en tratamiento con OCALIVA para evaluar la función hepática.

Prurito grave

- Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan nueva aparición o empeoramiento de prurito grave (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.2\]](#)*).

Reducción de los niveles de HDL-C

- Advertir a los pacientes que es posible que necesiten someterse a pruebas de laboratorio para detectar cambios en los niveles de lípidos mientras reciben tratamiento con OCALIVA (*consulte [Advertencias y precauciones \[5.3\]](#)*).

Administración

Aconsejar a los pacientes que tomen:

- OCALIVA con o sin alimentos.
- OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar una resina fijadora de ácidos biliares o en el mayor intervalo posible (*consulte [Interacciones farmacológicas \[7.1\]](#)*).

OCALIVA es una marca comercial registrada de Intercept Pharmaceuticals, Inc.

Distribuido por:

Intercept Pharmaceuticals, Inc.

305 Madison Avenue

Morristown, NJ 07960

US-PP-PB-1904 07/22