

**INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA PRESCRIPCIÓN**  
 Esta información importante no incluye toda la información necesaria para usar OCALIVA® de manera segura y efectiva. Consulte la información completa sobre la prescripción de OCALIVA.

Tabletas de OCALIVA® (ácido obeticoólico) para uso oral  
 Aprobación inicial en EE.UU.: 2016

**ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON PBC CON CIRROSIS DESCOMPENSADA O DE CLASE B O C EN LA ESCALA CHILD-PUGH QUE RECIBIERON DOSIS INCORRECTAS**  
 Vea la información completa sobre la prescripción para ver la advertencia completa de la caja

- En reportes de postcomercialización, la descompensación e insuficiencia hepática, fatal en algunos casos, ha sido reportada en pacientes con colangitis biliar primaria (PBC) con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh cuando la dosis de OCALIVA fue más frecuente de lo recomendado. (5.1)
- La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg una vez a la semana para pacientes con insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh o con algún episodio previo de descompensación. (2.2)

**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**

Advertencia en la caja 01/2018  
 Posología y administración (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) 01/2018  
 Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3) 01/2018

**INDICACIONES Y USO**

La OCALIVA es un agonista de receptor X farnesiloide (FXR, por sus siglas en inglés) y está indicada para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (PBC, por sus siglas en inglés) en combinación con el ácido ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés) en los adultos con una respuesta inadecuada al UDCA, o como monoterapia en adultos incapaces de tolerar el UDCA.

Esta indicación está aprobada como una aprobación acelerada basada en una reducción de la fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés). No se ha establecido el mejoramiento en la supervivencia o los síntomas asociados a la enfermedad. La aprobación continua para esta indicación puede estar sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en las pruebas confirmatorias. (1)

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Instrucciones importantes sobre posología y administración (2.1)

- Antes de comenzar la OCALIVA en pacientes que se sospecha que tengan cirrosis, use el nomograma para calcular la clasificación Child-Pugh (A, B o C) y determinar la dosis inicial apropiada.

Parámetro	Puntos anotados por las observaciones		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Grado de encefalopatía	Ninguna	1 o 2	3 o 4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Albúmina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Cociente Normalizado Internacionalmente (INR)	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3

La clase en la escala Child-Pugh se obtiene sumando los puntos de los 5 parámetros para derivar una puntuación total, que puede oscilar entre 5 y 15 puntos.  
 Puntuación total: 5-6 puntos = A, 7-9 puntos = B, 10-15 puntos = C

- Monitoree cotidianamente a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para evaluar la respuesta bioquímica, la tolerabilidad, la evolución de la enfermedad de PBC, y reevalúe la clasificación Child-Pugh para determinar si es necesario ajustar la dosis.
- Reduzca la frecuencia de la dosis de una vez al día a una vez a la semana según sea necesario para pacientes que pasen a una enfermedad avanzada (de clase A en la escala Child-Pugh a clase B o C en la escala Child-Pugh).

Régimen de dosificación recomendado (2.2)

Para pacientes que no hayan logrado una respuesta bioquímica adecuada a una dosis apropiada de UDCA al menos por 1 año o pacientes que no toleren el UDCA, la dosis inicial recomendada y el régimen de valoración de la OCALIVA dependen de la fase de la enfermedad.

Fase/clasificación	Clase A en la escala Child-Pugh no cirrótica o compensada	Clase B o C en la escala Child-Pugh o pacientes con episodios previos de descompensación <sup>a</sup>
<b>Dosis inicial de OCALIVA por los 3 primeros meses</b>	5 mg una vez por día	5 mg una vez por semana
<b>Valoración de la dosis de OCALIVA después de los 3 primeros meses</b> para pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada de la ALP y/o la bilirrubina total y que toleren la OCALIVA <sup>b</sup>	10 mg una vez por día	5 mg dos veces por semana (separación mínima de 3 días)  Cambie a 10 mg dos veces por semana (separación mínima de 3 días) según la respuesta y la tolerabilidad
<b>Dosis máxima de OCALIVA</b>	10 mg una vez por día	10 mg dos veces por semana (separación mínima de 3 días)

<sup>a</sup> Sangrado de várices gastroesofágicas, ictericia nueva o empeorada, peritonitis bacteriana espontánea, etc.

<sup>b</sup> Antes de ajustar la dosis, recalcule la clasificación Child-Pugh. (2.1)

Monitoreo de seguridad, interrupción del tratamiento (2.3)

- Monitoree cotidianamente a todos los pacientes para evaluar la evolución de la enfermedad de PBC.
- Reduzca la frecuencia de la dosis en los pacientes que pasen de clase A en la escala Child-Pugh a clase B o C en la escala Child-Pugh. (2.2)
- Monitoree meticulosamente a los pacientes con mayor riesgo de descompensación hepática.
- Interrumpa el tratamiento en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio del empeoramiento de la función del hígado que indique el riesgo de descompensación, y monitoree la función del hígado.
- Considere la interrupción de la OCALIVA en pacientes que experimenten reacciones adversas clínicamente significativas relacionadas con el hígado.

Control de pacientes con prurito intolerable

- Vea las opciones de control en la información completa sobre la prescripción. (2.4)

Instrucciones para la administración (2.5)

- Se toma con o sin alimentos.
- Para pacientes que tomen resinas aglutinantes de ácidos biliares, la OCALIVA se toma al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina aglutinante de ácidos biliares, o con el mayor intervalo posible. (7.1)

----- **FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS** -----

Tabletas: 5 mg, 10 mg (3)

----- **CONTRAINDICACIONES** -----

Pacientes con obstrucción biliar completa (4)

----- **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** -----

- **Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o de clase B o C en la escala Child-Pugh con dosis incorrectas:** Monitoree cotidianamente a los pacientes para evaluar la evolución de la enfermedad de PBC, incluyendo las complicaciones hepáticas, mediante análisis clínicos y de laboratorio. Puede ser necesario ajustar, interrumpir o discontinuar la dosis. Cese el tratamiento en pacientes que presenten obstrucción biliar completa. (2.3, 4, 5.1)
- **Prurito severo:** Las estrategias de control incluyen la adición de resinas aglutinantes de ácidos biliares o antihistamínicos, reducción de la dosis de OCALIVA y/o interrupción temporal de la dosis. (2.4, 5.3)
- **Disminución del HDL-C:** Monitoree para detectar cambios en los niveles séricos de lípidos durante el tratamiento. (5.4)

----- **REACCIONES ADVERSAS** -----

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) son: prurito, fatiga, dolor y malestar abdominal, sarpullido, dolor orofaríngeo,

mareos, estreñimiento, artralgia, anomalía en la función tiroidea y eczema. (6.1)

**Para reportar SUPUESTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Intercept Pharmaceuticals al 1-844-782-ICPT o la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

----- **INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS** -----

- **Warfarina:** Potencial para una disminución del INR; monitoree el INR y ajuste la dosis de warfarina, según sea necesario, para mantener el rango deseado del INR. (7.2)
- **Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho (ej. teofilina y tizanidina):** Potencial para un aumento en la exposición a sustratos de CYP1A2; monitoree las concentraciones de sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho en los medicamentos. (7.3)
- **Inhibidores de la bomba de eflujo de sales biliares (ej. ciclosporina):** Evite el uso. Si es necesario el uso concurrente, monitoree los niveles séricos de transaminasa y bilirrubina. (7.4)

----- **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS** -----

**Insuficiencia hepática:** Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con episodios previos de descompensación o de clase B y C en la escala Child-Pugh. (2.2, 8.6)

**Vea la Guía para el medicamento y la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE en la página 17.**

Revisado: 01/2018

**INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\***

**ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON PBC CON CIRROSIS DESCOMPENSADA O DE CLASE B O C EN LA ESCALA CHILD-PUGH QUE RECIBIERON DOSIS INCORRECTAS**

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Instrucciones importantes sobre posología y administración
- 2.2 Régimen de dosificación recomendado
- 2.3 Monitoreo para evaluar la seguridad, interrupción o cese del tratamiento
- 2.4 Control de pacientes con prurito intolerable que toman OCALIVA
- 2.5 Instrucciones sobre la administración

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o de clase B o C en la escala Child-Pugh con dosis incorrectas
- 5.2 Reacciones adversas relacionadas con el hígado
- 5.3 Prurito severo
- 5.4 Disminución del HDL-C

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia de las pruebas clínicas
- 6.2 Experiencia de postcomercialización

**7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS**

- 7.1 Resinas aglutinantes de ácidos biliares
- 7.2 Warfarina
- 7.3 Sustratos de CYP1A2 con índice terapéutico estrecho
- 7.4 Inhibidores de la bomba de eflujo de sales biliares

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

\*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre la prescripción.

# INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

## ADVERTENCIA: DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON PBC CON CIRROSIS DESCOMPENSADA O DE CLASE B O C EN LA ESCALA CHILD-PUGH QUE RECIBIERON DOSIS INCORRECTAS

- En reportes de postcomercialización, se reportó la descompensación e insuficiencia hepática, en algunos casos fatal, en pacientes con colangitis biliar primaria (PBC) con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh cuando la dosis de OCALIVA fue más frecuente de lo recomendado [vea Advertencias y precauciones (5.1)].
- La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg una vez por semana para pacientes con insuficiencia hepática clase B o C en la escala Child-Pugh o un episodio previo de descompensación [vea Posología y administración (2.2)].

## 1 INDICACIONES Y USO

La OCALIVA® está indicada para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (PBC) en combinación con el ácido ursodesoxicólico (UDCA) en adultos con una respuesta inadecuada al UDCA, o como monoterapia en adultos que no toleran el UDCA.

Esta indicación está aprobada como una aprobación acelerada basada en una reducción de la fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés) [vea Estudios clínicos (14)]. No se ha establecido el mejoramiento en la supervivencia o los síntomas asociados a la enfermedad. La aprobación continua para esta indicación puede estar sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en las pruebas confirmatorias.

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Instrucciones importantes sobre la posología y administración

- Antes de iniciar la OCALIVA en pacientes que se sospecha que tengan cirrosis, use el nomograma (vea la Tabla 1) para calcular la puntuación del paciente para determinar la clasificación en la escala Child-Pugh (A, B o C) y determinar la dosis inicial apropiada (vea la Tabla 2) [vea Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1)].

Tabla 1: Nomograma de la escala Child-Pugh

Parámetro	Puntos anotados por los resultados observados		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Grado de encefalopatía	Ninguna	1 o 2	3 o 4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Albúmina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Cociente Normalizado Internacionalmente (INR)	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3

La clase en la escala Child-Pugh se obtiene sumando los puntos de los 5 parámetros para derivar una puntuación total, que puede oscilar entre 5 y 15 puntos.  
Clase A en Child-Pugh: 5 a 6 puntos  
Clase B en Child-Pugh: 7 a 9 puntos  
Clase C en Child-Pugh: 10 a 15 puntos

- Monitoree cotidianamente a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para evaluar la respuesta bioquímica, la tolerabilidad y la evolución de la enfermedad de PBC, y reevalúe la clasificación Child-Pugh para determinar si es necesario ajustar la dosis.
- Reduzca la frecuencia de la dosis de una vez por día a una vez por semana según corresponda para

pacientes que pasen a una enfermedad avanzada (de clase A en la escala Child-Pugh a clase B o C en la escala Child-Pugh) [vea *Posología y administración (2.2)*].

## 2.2 Régimen de dosificación recomendado

La dosis inicial recomendada y la valoración de la dosis de OCALIVA para pacientes que no hayan logrado una respuesta bioquímica adecuada al UDCA por al menos 1 año o que no toleren el UDCA [vea *Estudios clínicos (14)*] depende de la fase de la enfermedad como se muestra en la Tabla 2:

- La dosis para pacientes no cirróticos o pacientes cirróticos compensados sin insuficiencia hepática o con insuficiencia hepática leve (clase A en la escala Child-Pugh) es una vez por día.
- La dosis inicial para pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada o severa (clases B o C en la escala Child-Pugh) o pacientes con un episodio previo de descompensación es de una vez por semana y no más de dos veces por semana.

**Tabla 2: Régimen de dosificación según la fase de la enfermedad**

Fase / Clasificación	No cirróticos o clase A en la escala Child-Pugh compensada	Clase B o C en la escala Child-Pugh o pacientes con un episodio previo de descompensación <sup>a</sup>
<b>Dosis inicial de OCALIVA para los 3 primeros meses</b>	5 mg una vez por día	5 mg una vez por semana
<b>Valoración de la dosis de OCALIVA después de los primeros 3 meses, para</b> pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada en la ALP y/o bilirrubina total y que toleren la OCALIVA <sup>b</sup>	10 mg una vez por día [vea <i>Farmacología clínica (12.2)</i> , <i>Estudios clínicos (14)</i> ]	5 mg dos veces por semana (separación de al menos 3 días) Ajuste a 10 mg dos veces por semana (separación de al menos 3 días) según la respuesta y la tolerabilidad [vea <i>Uso en poblaciones específicas (8.6)</i> ]
<b>Dosis máxima de OCALIVA</b>	10 mg una vez por día	10 mg dos veces por semana (separación de al menos 3 días)

<sup>a</sup> Sangrado de várices gastroesofágicas, surgimiento o empeoramiento de la ictericia, peritonitis bacteriana espontánea, etc.  
<sup>b</sup> Antes de ajustar la dosis, recalculé la clasificación en la escala Child-Pugh [vea *Posología y administración (2.1)*].

## 2.3 Monitoreo para evaluar la seguridad, interrupción o cese del tratamiento

Monitoree cotidianamente a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para evaluar la evolución de la enfermedad de PBC con pruebas clínicas y de laboratorio para determinar si es necesario ajustar la dosis. Reduzca la frecuencia de la dosis en pacientes que pasan de clase A en la escala Child-Pugh a clase B o C en la escala Child-Pugh (vea la *Tabla 2 arriba*). Se recomienda el monitoreo meticuloso para pacientes con mayor riesgo de descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia de laboratorio del empeoramiento de la función del hígado (bilirrubina total, INR, albúmina) y/o evolución a cirrosis [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Interrumpa el tratamiento con OCALIVA en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio del empeoramiento de la función del hígado que indique el riesgo de descompensación, y monitoree la función hepática del paciente.

Si el estado del paciente regresa al punto de inicio, valore los riesgos y beneficios potenciales de reiniciar el tratamiento con OCALIVA. Si se reinicia el tratamiento con OCALIVA, use la dosis inicial recomendada con el ajuste según la clasificación en la escala Child-Pugh [vea *Posología y administración (2.2)*].

Considere el cese del tratamiento de OCALIVA en pacientes que experimenten reacciones adversas relacionadas con el hígado significativas clínicamente.

## 2.4 Control de pacientes con prurito intolerable en el tratamiento de OCALIVA

Para pacientes con prurito intolerable que toman OCALIVA, considere una o más de las siguientes estrategias de control:

Para pacientes no cirróticos o cirróticos compensados de clase A en la escala Child-Pugh:

- Agregue un antihistamínico o resina aglutinante de ácidos biliares [vea *Posología y administración (2.5)*, *Estudios clínicos (14)*].

- Reduzca la dosis de OCALIVA a:
  - 5 mg en días alternos para pacientes que no toleren 5 mg una vez al día.
  - 5 mg una vez al día para pacientes que no toleren 10 mg una vez al día.
- Interrumpa temporalmente la dosis de OCALIVA hasta por 2 semanas y reinicie luego a una dosis reducida.

Para pacientes cuya dosis se reduce o se interrumpe, regule la dosis según la respuesta bioquímica, la tolerabilidad y el ajuste de acuerdo con la clasificación en la escala Child-Pugh [vea *Posología y administración (2.2)*].

Para las clases B o C en la escala Child-Pugh o pacientes con un episodio previo de descompensación:

- Agregue un antihistamínico o resina aglutinante de ácidos biliares [vea *Posología y administración (2.5)*, *Estudios clínicos (14)*].
- Interrumpa temporalmente la dosis de OCALIVA hasta por 2 semanas. Reinicie luego con una dosis reducida si corresponde. Regule la dosis según la respuesta bioquímica, la tolerabilidad y el ajuste de acuerdo con la clasificación en la escala Child-Pugh [vea *Posología y administración (2.2)*].

#### Cese del tratamiento

Considere el cese del tratamiento con OCALIVA en pacientes que continúen presentando prurito intolerable y persistente a pesar de las estrategias de control [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### **2.5 Instrucciones para la administración**

- La OCALIVA se toma con o sin alimentos.
- Para pacientes que toman resina aglutinante de ácidos biliares, la OCALIVA se toma al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina aglutinante de ácidos biliares, o con el mayor intervalo posible [vea *Interacciones entre medicamentos (7.1)*, *Estudios clínicos (14)*].

## **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS**

La OCALIVA está disponible en:

- Tableta de 5 mg: Tableta redonda de color blancuzco a amarillo con las letras “INT” grabadas en un lado y un número “5” en el otro.
- Tableta de 10 mg: Tableta triangular de color blancuzco a amarillo con las letras “INT” grabadas en un lado y un número “10” en el otro.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

La OCALIVA está contraindicada en pacientes con obstrucción biliar completa.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o de clase B o C en la escala Child-Pugh que recibieron dosis incorrectas**

En reportes de postcomercialización, se reportó la descompensación e insuficiencia hepática, en algunos casos fatal, en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh cuando la dosis de OCALIVA fue más frecuente que la dosis inicial recomendada de 5 mg una vez por semana. Los casos reportados generalmente tuvieron lugar de 2 a 5 semanas después de empezar la OCALIVA y se caracterizaron por un aumento agudo en las concentraciones de bilirrubina total y/o ALP asociadas con señales y síntomas clínicos de descompensación hepática (ej. ascitis, ictericia, sangrado gastrointestinal, empeoramiento de la encefalopatía hepática). En algunos casos, se reportó una mejoría al discontinuar la OCALIVA, sin embargo, en algunos casos se reportaron síntomas constantes. Como los casos de postcomercialización a menudo contienen información clínica limitada, no hay suficiente información para descartar los factores confusos (ej. medicamentos concurrentes) o el papel de la enfermedad avanzada subyacente del paciente en estos casos [vea *Reacciones adversas (6.2)*].

Los pacientes que murieron debido a complicaciones relacionadas con el hígado generalmente tenían cirrosis descompensada antes del tratamiento y comenzaron con la dosis de OCALIVA de 5 mg una vez al día, que es 7 veces mayor que el régimen inicial de una vez por semana para esta población [vea *Posología y administración (2.2)*].

#### Control de los pacientes

Monitoree cotidianamente a los pacientes para evaluar la evolución de la enfermedad de PBC, incluyendo las

complicaciones relacionadas con el hígado, mediante pruebas clínicas y de laboratorio. Puede ser necesario ajustar, interrumpir o descontinuar la dosis [vea *Posología y administración (2.1, 2.2, 2.3)*].

Se recomienda el monitoreo meticuloso de pacientes con mayor riesgo de descompensación hepática. Las enfermedades intercurrentes severas que pudieran empeorar la función renal o causar deshidratación (ej. gastroenteritis) pueden exacerbar el riesgo de descompensación hepática.

Interrumpa el tratamiento con OCALIVA en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio del empeoramiento de la función del hígado que indique el riesgo de descompensación, y monitoree la función del hígado del paciente. Considere el cese del tratamiento con OCALIVA en pacientes que hayan presentado reacciones adversas relacionadas con el hígado significativas clínicamente [vea *Posología y administración (2.3)*].

Cese el tratamiento con OCALIVA en pacientes que experimenten obstrucción biliar completa [vea *Contraindicaciones (4)*].

## 5.2 Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En dos pruebas clínicas de 3 meses controladas con placebos en pacientes con una fase más bien temprana de la enfermedad de PBC, se observó la relación entre la dosis y la respuesta al producirse reacciones adversas relacionadas con el hígado, incluyendo ictericia, empeoramiento de la ascitis y crisis de la colangitis biliar primaria con dosis de OCALIVA de 10 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día (hasta 5 veces la dosis máxima recomendada) apenas a un mes de comenzar el tratamiento con OCALIVA [vea *Sobredosis (10)*].

En un análisis combinado de tres pruebas controladas con placebos en pacientes con una fase más bien temprana de la enfermedad de PBC, las tasas de incidencia según la exposición para todas las reacciones adversas serias y de algún otro modo significativas clínicamente relacionadas con el hígado y las elevaciones aisladas en las pruebas bioquímicas del hígado, por cada 100 pacientes-año (PEY) fueron: 5,2 en el grupo de 10 mg de OCALIVA (dosis máxima recomendada), 19,8 en el grupo de 25 mg de OCALIVA (2,5 veces la dosis máxima recomendada) y 54,5 en el grupo de 50 mg de OCALIVA (5 veces la dosis máxima recomendada) en comparación con 2,4 en el grupo del placebo.

Monitoree a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para detectar elevaciones en las pruebas bioquímicas del hígado y el surgimiento de reacciones adversas relacionadas con el hígado. Se recomienda el monitoreo meticuloso en pacientes con mayor riesgo de descompensación hepática. Cese el tratamiento con OCALIVA en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio del empeoramiento de la función del hígado que indiquen el riesgo de descompensación, y monitoree la función del hígado de los pacientes [vea *Posología y administración (2.2, 2.3)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 5.3 Prurito severo

Se reportó el prurito severo en un 23% de los pacientes tratados con 10 mg de OCALIVA, un 19% de los pacientes tratados con una valoración de la dosis de OCALIVA y un 7% de los pacientes en el grupo del placebo en la prueba No. 1, una prueba de 12 meses controlada al azar doblemente a ciegas con 216 pacientes [vea *Reacciones adversas (6.1)*]. El prurito severo se definió como una picazón intensa o esparcida que interfiere con las actividades de la vida cotidiana o causa molestias severas al dormir, o una incomodidad intolerable, y que generalmente requiere intervención médica. En el subgrupo de los pacientes con la valoración de la dosis de OCALIVA que aumentaron 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 del prurito severo fue del 0% durante los meses 0 a 6 y del 15% durante los meses 6 a 12. El tiempo promedio para la aparición del prurito severo fue de 11, 158 y 75 días para los pacientes con 10 mg de OCALIVA, los de una valoración de la dosis de OCALIVA y los del grupo del placebo, respectivamente.

Considere la evaluación clínica de los pacientes con un comienzo o empeoramiento del prurito severo. Las estrategias de control incluyen la adición de resinas de ácidos biliares o antihistamínicos, la reducción de la dosis de OCALIVA y/o la interrupción temporal de la dosis de OCALIVA [vea *Posología y administración (2.4)*].

## 5.4 Disminución del HDL-C

Generalmente, los pacientes con PBC presentan hiperlipidemia caracterizada por una elevación significativa en el total de colesterol debida principalmente al aumento de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés). En la prueba No. 1, se observaron disminuciones en dependencia de las dosis desde el inicio en los niveles medios del HDL-C a las 2 semanas en los pacientes tratados con OCALIVA, de un 20% y un 9% en los grupos de 10 mg y de valoración de la dosis, respectivamente, en comparación con un 2% en el grupo del placebo. A los 12 meses, la disminución desde el inicio en el nivel medio del HDL-C fue del 19% en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 12% en el grupo de valoración de la dosis de OCALIVA y 2% en el grupo del placebo. Nueve pacientes en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 6 pacientes en el grupo de valoración de la dosis de OCALIVA en comparación con 3 pacientes en el grupo del placebo experimentaron disminuciones del HDL-C inferiores a 40 mg/dL.

Monitoree a los pacientes para detectar cambios en los niveles séricos de lípidos durante el tratamiento. Para los pacientes que no respondan a la OCALIVA después de 1 año con la dosis máxima recomendada que se puede tolerar (un máximo de 10 mg una vez al día) y que experimenten una disminución del HDL-C, compare los riesgos posibles con los beneficios de continuar el tratamiento.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas significativas clínicamente se describen en otra sección de la etiqueta:

- Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o de clase B o C en la escala Child-Pugh que recibieron dosis incorrectas [vea Advertencias y precauciones (5.1)]
- Reacciones adversas relacionadas con el hígado [vea Advertencias y precauciones (5.2)]
- Prurito severo [vea Advertencias y precauciones (5.3)]
- Disminución del HDL-C [vea Advertencias y precauciones (5.4)]

### 6.1 Experiencia de las pruebas clínicas

Como las pruebas clínicas se realizan en una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en pruebas clínicas de un medicamento no se comparan directamente con las tasas de pruebas clínicas de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se estudiaron en total 432 pacientes con PBC en tres pruebas controladas con placebos doblemente a ciegas. De estos pacientes, 290 fueron tratados con OCALIVA al menos por 6 meses, 232 fueron tratados al menos por 12 meses y 70 fueron tratados al menos por 2 años. Hubo 131 pacientes que recibieron 10 mg de OCALIVA una vez al día y 70 que recibieron 5 mg de OCALIVA una vez al día.

En la prueba No. 1, 216 pacientes fueron seleccionados al azar (1:1:1) para recibir una de las siguientes opciones:

- 10 mg de OCALIVA una vez al día por el período entero de 12 meses de la prueba (n=73)
- Una valoración de la dosis de OCALIVA (5 mg una vez al día por los primeros 6 meses con la opción de aumentar a 10 mg una vez al día por los restantes 6 meses en los pacientes que toleraron la OCALIVA pero tuvieron una ALP de 1,67 veces el límite superior de lo normal (ULN) o más y/o una bilirrubina total mayor que el ULN, o una disminución de la ALP inferior al 15%) (n=70)
- placebo (n=73).

Durante la prueba, se administró la OCALIVA o el placebo en combinación con el UDCA en el 93% de los pacientes y como monoterapia en el 7% de los pacientes que no toleraban el UDCA. La tasa de interrupción general fue del 12% en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 10% en el grupo de una valoración de la dosis de OCALIVA y 4% en el grupo del placebo.

La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg por vía oral una vez al día por 3 meses con una valoración de la dosis a 10 mg una vez al día según la tolerabilidad y la respuesta [vea Posología y administración (2.2)]. No se recomienda iniciar la terapia con 10 mg de OCALIVA una vez al día ya que esto aumenta el riesgo de prurito.

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas más comunes en la prueba No. 1 que se presentaron al menos en un 5% de los pacientes de uno de los dos tratamientos con OCALIVA y con una incidencia al menos un 1% mayor que en el grupo del placebo.

**Tabla 3: Reacciones adversas más comunes en pacientes adultos con PBC en la prueba No. 1 separadas según el tratamiento con o sin UDCA<sup>a</sup>**

Reacción adversa <sup>b</sup>	10 mg de OCALIVA N = 73 %	Valoración de la dosis de OCALIVA <sup>c</sup> N = 70 %	Placebo N = 73 %
Prurito <sup>d</sup>	70	56	38
Fatiga <sup>e</sup>	25	19	15
Dolor y molestia abdominal <sup>f</sup>	10	19	14
Sarpullido <sup>g</sup>	10	7	8
Artralgia	10	6	4
Dolor orofaríngeo	8	7	1

Reacción adversa <sup>b</sup>	10 mg de OCALIVA N = 73 %	Valoración de la dosis de OCALIVA <sup>c</sup> N = 70 %	Placebo N = 73 %
Mareo <sup>h</sup>	7	7	5
Estreñimiento	7	7	5
Edema periférico	7	3	3
Palpitaciones	7	3	1
Pirexia	7	0	1
Anomalía en las funciones tiroideas <sup>i</sup>	4	6	3
Eczema	3	6	0

<sup>a</sup> En la prueba había 16 pacientes (7%) que tenían intolerancia y no recibieron UDCA concurrente: 6 pacientes (8%) en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 5 pacientes (7%) en el grupo de valoración de la dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7%) en el grupo del placebo.

<sup>b</sup> Tuvo lugar en un número mayor o igual al 5% de los pacientes en cada grupo del tratamiento con OCALIVA y con una incidencia mayor o igual al 1% más que el grupo del tratamiento con placebo.

<sup>c</sup> Los pacientes seleccionados al azar para recibir una valoración de la dosis de OCALIVA recibieron 5 mg de OCALIVA una vez al día por el período inicial de 6 meses. En el 6to mes, los pacientes que toleraban la OCALIVA pero experimentaron una ALP 1,67 veces mayor que el ULN o más y/o una bilirrubina total superior al ULN, o una disminución de la ALP inferior al 15% ALP fueron elegibles para una valoración de la dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día por los últimos 6 meses de la prueba.

<sup>d</sup> Incluye erupciones de la piel, prurigo, prurito, prurito generalizado, prurito en los ojos, prurito en los oídos, prurito anal, prurito vulvovaginal y sarpullido prurítico.

<sup>e</sup> Incluye la fatiga, el cansancio y la astenia.

<sup>f</sup> Incluye el dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.

<sup>g</sup> Incluye la urticaria, sarpullido macular, sarpullido papular, sarpullido maculopapular, miliaria (sarpullido causado por el calor) y urticaria colinérgica.

<sup>h</sup> Incluye el mareo, síncope y presíncope.

<sup>i</sup> Incluye la disminución de la tiroxina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre e hipotiroidismo.

### Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En la prueba No. 1, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias o de algún otro modo significativas clínicamente relacionadas con el hígado con la dosis recomendada de OCALIVA: un paciente del grupo de tratamiento con 10 mg de OCALIVA experimentó ascitis, un paciente del grupo de tratamiento con una valoración de la dosis de OCALIVA experimentó dos episodios de ascitis y cuatro episodios de encefalopatía hepática y un paciente en el grupo de tratamiento con placebo experimentó sangrado de várices.

### Prurito

Aproximadamente el 60% de los pacientes tenía un historial de prurito al inscribirse en la prueba No. 1. El prurito que surge durante el tratamiento, incluyendo todos los términos descritos en la tabla 3, generalmente comenzó durante el primer mes tras el inicio del tratamiento con OCALIVA.

La incidencia de prurito fue mayor en los pacientes que comenzaron con 10 mg de OCALIVA una vez al día que en los de una valoración de la dosis de OCALIVA, un 70% y un 56%, respectivamente. Las tasas de interrupción debido al prurito también fueron mayores en los pacientes que comenzaron con 10 mg de OCALIVA una vez al día que en los de una valoración de la dosis de OCALIVA, un 10% y un 1%, respectivamente.

El número de pacientes con prurito que requirieron intervención (ej. ajuste de la dosis, interrupción del tratamiento o inicio de resina aglutinante de ácidos biliares o antihistamínicos) fue de 30 de los 51 pacientes (59%) en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 24 de los 39 pacientes (62%) en el grupo de una valoración de la dosis de OCALIVA y 14 de los 28 pacientes (50%) en el grupo del placebo.

## 6.2 Experiencia de postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de la OCALIVA. Como estas reacciones se reportan de manera voluntaria a partir de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento, particularmente en pacientes con PBC que tienen una enfermedad progresiva del hígado.

*Trastornos hepatobiliares:* insuficiencia hepática, surgimiento de la cirrosis, aumento de la bilirrubina total y directa, surgimiento o empeoramiento de ictericia, ascitis, empeoramiento de la encefalopatía hepática [vea Advertencias y precauciones (5.1)].



## 7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

### 7.1 Resinas aglutinantes de ácidos biliares

Las resinas aglutinantes de ácidos biliares como la colestiramina, colestipol o colesevelam adsorben y reducen la absorción de ácidos biliares, y pueden reducir la absorción, la exposición sistémica y la eficacia de la OCALIVA. Si toma una resina aglutinante de ácidos biliares, tome la OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar la resina aglutinante de ácidos biliares, o con el mayor intervalo posible [vea la Posología y administración (2.5)].

### 7.2 Warfarina

El Cociente Normalizado Internacionalmente (INR) disminuyó tras la coadministración de warfarina y OCALIVA [vea Farmacología clínica (12.3)]. Monitoree el INR y ajuste la dosis de warfarina, según sea necesario, para mantener el rango deseado del INR cuando coadministre OCALIVA y warfarina.

### 7.3 Sustratos del CYP1A2 con índice terapéutico estrecho

El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a los medicamentos concurrentes que son sustratos del CYP1A2 [vea Farmacología clínica (12.3)]. Se recomienda el monitoreo terapéutico de los sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (ej. la teofilina y la tizanidina) cuando se coadministren con OCALIVA.

### 7.4 Inhibidores de la bomba de eflujo de sales biliares

Evite el uso concurrente de inhibidores de la bomba de eflujo de sales biliares (BSEP) como la ciclosporina [vea Farmacología clínica (12.3)]. Los medicamentos concurrentes que inhiben los transportadores de ácidos biliares de la membrana canalicular como la BSEP pueden exacerbar la acumulación de sales biliares conjugadas incluyendo el conjugado de taurina del ácido obeticólico en el hígado y provocar síntomas clínicos. Si es necesario el uso concurrente, monitoree los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Los datos limitados disponibles en humanos acerca del uso de ácido obeticólico durante el embarazo no son suficientes para tener información de los riesgos asociados con el medicamento. En los estudios sobre reproducción en animales, no se observaron anomalías en el desarrollo ni daños fetales cuando se le administró ácido obeticólico a ratas o conejas embarazadas durante el período de organogénesis con una exposición aproximadamente 13 y 6 veces mayor, respectivamente, que la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 10 mg [vea los Datos más abajo].

No se conocen los riesgos intrínsecos estimados de grandes defectos de nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general en EE.UU., el riesgo intrínseco estimado de grandes defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio sobre el desarrollo embrionario y fetal 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 sistemáticas aproximadamente 13 veces la de humanos con una MRHD de 10 mg), no hubo toxicidad maternal o en el desarrollo. Con 75 mg/kg/día (aproximadamente 40 veces la exposición en humanos con la MRHD), se observó una disminución en los pesos corporales fetales y un aumento en el número de resorciones tempranas o tardías y fetos no viables. En las madres animales, se observó la mortalidad, pérdida del feto, disminución del peso corporal y el consumo de alimentos, así como una reducción en el aumento de peso corporal con la dosis de 75 mg/kg/día. Por lo tanto, la toxicidad en el desarrollo observada con esta dosis pudiera ser derivada de la toxicidad maternal. En los conejos, se administró ácido obeticólico por vía oral durante el período de organogénesis con dosis de 3, 9 y 20 mg/kg/día. El ácido obeticólico administrado en dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la exposición humana con una MRHD) no fue teratogénico y no produjo ninguna evidencia de daño fetal.

En un estudio sobre el desarrollo prenatal y postnatal, la administración de ácido obeticólico en ratas durante el período de organogénesis a través de la lactancia en dosis de 5, 25 y 40 mg/kg/día no produjo efectos en el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal con ninguna dosis (la dosis de 40 mg/kg/día es aproximadamente 21 veces la exposición humana con la MRHD).

Los márgenes de exposición al ácido obeticólico se calcularon usando valores de exposición sistémica (AUC) del ácido obeticólico además de conjugados de metabolito activo del ácido obeticólico (ácido tauroobeticólico y ácido glicobeticólico) en animales (con las dosis indicadas) y en humanos con la MRHD de 10 mg.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de ácido obeticólico en la leche humana, los efectos en infantes alimentados mediante lactancia materna ni los efectos en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para la salud y el desarrollo conjuntamente con las necesidades clínicas de OCALIVA por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso de la OCALIVA o de la condición materna subyacente en el infante alimentado con lactancia materna.

## 8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad de la OCALIVA en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 201 pacientes en las pruebas clínicas 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 sujetos y los sujetos menores de 65 años de edad, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad en algunas personas de mayor edad.

## 8.6 Insuficiencia hepática

En reportes de postcomercialización, se reportó la descompensación e insuficiencia hepática, en algunos casos fatal, en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh cuando la dosis de OCALIVA fue más frecuente de lo recomendado. En pruebas clínicas de PBC, se observó una relación entre la dosis y la respuesta al producirse reacciones adversas relacionadas con el hígado con el tratamiento con OCALIVA [vea *Advertencias y precauciones* (5.2)].

La exposición del plasma al ácido obeticólico y sus conjugados activos aumenta significativamente en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (clases B y C en la escala Child-Pugh) [vea *Farmacología clínica* (12.3)].

Antes de comenzar con la OCALIVA, determine la clasificación del paciente en la escala Child-Pugh para determinar la dosis inicial. Reevalúe el régimen de dosificación periódicamente durante el tratamiento.

Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con clases B y C en la escala Child-Pugh. Monitoree cotidianamente a los pacientes para evaluar la evolución de la enfermedad de PBC mediante pruebas clínicas y de laboratorio. Puede ser necesario ajustar, interrumpir o detener la dosis [vea *Posología y administración* (2.1, 2.2, 2.3)].

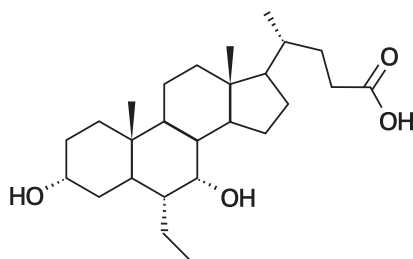
## 10 SOBREDOSIS

En pacientes con PBC que recibieron 25 mg una vez al día (2,5 veces la dosis máxima recomendada) o 50 mg una vez al día (5 veces la dosis máxima recomendada) de OCALIVA, se reportó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de las reacciones adversas relacionadas con el hígado, incluyendo elevaciones en las pruebas bioquímicas del hígado, ascitis, ictericia, hipertensión portal e intensificación de la colangitis biliar primaria. En la postcomercialización se reportaron reacciones adversas severas relacionadas con el hígado en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática de clase B o C en la escala Child-Pugh cuando la dosis de OCALIVA fue más frecuente que la dosis inicial recomendada de 5 mg una vez a la semana [vea *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2)].

En caso de sobredosis, se debe observar con cuidado a los pacientes y se deben administrar cuidados generales, según sea apropiado.

## 11 DESCRIPCIÓN

La OCALIVA es un agonista de receptor X fernesioide (FXR). Químicamente, el ácido obeticólico es ácido 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -etil-5 $\beta$ -colan-24-oico. Es un polvo de color blanco a blanco hueso, soluble en metanol, acetona y acetato de etilo. Su solubilidad en agua depende del pH, es ligeramente soluble con un pH bajo y muy soluble con un pH alto. Su fórmula química es C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>, el peso molecular es 420,63 g/mol y la estructura química es:



Las tabletas de OCALIVA se suministran en dosificaciones de 5 mg y 10 mg para la administración oral. Cada tableta contiene ácido obeticólico como el ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio. El recubrimiento delgado es Opadry II (amarillo) que contiene alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol (polietilenglicol 3350), talco y pigmento amarillo de óxido de hierro.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El ácido obeticólico es un agonista de FXR, un receptor nuclear que se encuentra en el hígado y el intestino. El FXR es un regulador clave del ácido biliar, las vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas. La activación de FXR disminuye las concentraciones intracelulares de hepatocitos de los ácidos biliares al suprimir de nuevo la síntesis a partir del colesterol así como a través del aumento en el paso de ácidos biliares hacia afuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan el volumen general de ácidos biliares circulantes a la vez que promueven la coleresis, lo que reduce la exposición hepática a los ácidos biliares.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Valoración de la dosis

En la prueba No. 1, se observó que la disminución de la ALP se estabilizó a los 3 meses aproximadamente en la mayoría de los pacientes tratados con 5 mg de OCALIVA una vez al día. El aumento de la dosis de OCALIVA a 10 mg una vez al día según la tolerabilidad y la respuesta permitió una reducción adicional de la ALP en la mayoría de los pacientes [vea *Posología y administración (2.2)* y los *Estudios clínicos (14)*].

#### Marcadores farmacodinámicos

En la prueba No. 1, la administración de 10 mg de OCALIVA una vez al día se asoció con un aumento del 173% en las concentraciones de FGF-19, una enterocina inducible por FXR que participa en la homeostasis de ácidos biliares, desde el inicio hasta el mes 12. Las concentraciones de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico disminuyeron 2,7 micromolar y 1,4 micromolar, respectivamente, desde el inicio hasta el mes 12. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

#### Electrofisiología cardíaca

Con una dosis de 10 veces la dosis máxima recomendada, la OCALIVA no prolonga el intervalo QT en ninguna medida relevante clínicamente.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

Después de múltiples dosis orales de 10 mg de OCALIVA una vez al día, las concentraciones máximas en el plasma ( $C_{max}$ ) de ácido obeticólico se produjeron en un tiempo promedio ( $T_{max}$ ) de 1,5 horas aproximadamente. El  $T_{max}$  promedio para los glicoconjugados y tauroconjugados de ácido obeticólico fue de 10 horas. La coadministración con alimentos no alteró el nivel de absorción del ácido obeticólico [vea *Posología y administración (2.5)*].

Después de la administración de múltiples dosis de OCALIVA de 5 mg, 10 mg y 25 mg una vez al día (2,5 veces la dosis máxima recomendada) por 14 días, las exposiciones sistémicas de ácido obeticólico aumentaron proporcionalmente a la dosis. Las exposiciones al ácido glicoobeticólico y ácido tauroobeticólico, y al ácido obeticólico total (la suma del ácido obeticólico y sus dos conjugados activos) aumentaron más que proporcionalmente a la dosis. La exposición sistémica de estado estacionario ( $AUC_{0-24h}$ ) lograda en el día 14 del ácido obeticólico total fue 4,2, 6,6 y 7,8 veces la exposición sistémica ( $AUC_{0-24h}$ ) lograda en el día 1, después de recibir la dosis de 5, 10 y 25 mg, respectivamente, una vez al día.

#### Distribución

La unión del ácido obeticólico y sus conjugados a las proteínas plasmáticas humanas fue superior al 99%. El volumen de distribución del ácido obeticólico es de 618 L. No se ha determinado el volumen de distribución del ácido glicoobeticólico y tauroobeticólico.

#### Eliminación

##### *Metabolismo*

El ácido obeticólico se conjuga con la glicina o la taurina en el hígado y es segregado en la bilis. Estos conjugados del ácido obeticólico con glicina y taurina son absorbidos en el intestino delgado, lo que conduce a la recirculación enterohepática. Los conjugados pueden ser separados en el íleon y el colon por la microbiota intestinal, lo que conduce a la conversión del ácido obeticólico que puede ser reabsorbido o excretado en las heces, la vía principal de eliminación.

Después de la administración diaria de ácido obeticólico, hubo una acumulación de los conjugados de glicina y taurina del ácido obeticólico, lo que tiene actividades farmacológicas *in vitro* similares a la sustancia original, el ácido obeticólico. Las proporciones de metabolito-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 del ácido obeticólico, el 3-glucurónido pero se consideró que tenía una actividad farmacológica mínima.

### Excreción

Después de la administración de ácido obeticólico radiomarcado, aproximadamente un 87% de la dosis fue excretada a través de la secreción biliar y menos del 3% de la dosis fue excretada en la orina sin la detección de ácido obeticólico.

### Poblaciones específicas

**Peso corporal, edad, sexo, raza/etnia:** Basado en el análisis farmacocinético de la población, el peso corporal fue un predictor significativo de la farmacocinética del ácido obeticólico con una exposición inferior al ácido obeticólico en individuos de mayor peso corporal. No se espera que el efecto del peso corporal cause un impacto significativo en la eficacia. No se esperó la alteración de la farmacocinética del ácido obeticólico según la edad, el sexo o la raza/etnia.

**Insuficiencia renal:** No se ha estudiado el ácido obeticólico en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). En el análisis farmacocinético de la población, una eGFR superior a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del ácido obeticólico y sus metabolitos conjugados.

**Insuficiencia hepática:** El ácido obeticólico se metaboliza en el hígado. En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (clases A, B y C, respectivamente, en la escala Child-Pugh), el área bajo la curva (AUC) promedio aumentó 1,1, 4 y 17 veces, respectivamente, en comparación con sujetos con una función hepática normal después de la administración de una sola dosis de 10 mg de OCALIVA [vea *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### Estudios de la interacción entre medicamentos

#### Efecto del ácido obeticólico en otros medicamentos

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

Los estudios *in vitro* sugieren que hay posibilidad de que el ácido obeticólico y sus conjugados de glicina y taurina inhiban los OATP1B1 y OATP1B3 (se desconoce la significación clínica de esto), pero no los P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2 y transportadores de MATE con la dosis recomendada de OCALIVA.

Los estudios *in vitro* demostraron que el ácido obeticólico y sus conjugados de glicina y taurina inhiben la BSEP en correspondencia con la dosis. Sin embargo, la interacción en vivo del medicamento debido a la inhibición de la BSEP en pacientes que usan el régimen de dosificación recomendado no parece ser algo probable.

La inducción de la BSEP puede tener lugar mediante la activación de FXR por parte del ácido obeticólico y sus conjugados que son agonistas de FXR.

**Warfarina:** La administración concurrente de 25 mg de warfarina como una dosis simple con 10 mg de OCALIVA una vez al día ocasionó un aumento del 13% en la exposición sistémica a la S-warfarina y una disminución del 11% en el INR máximo [vea *Interacciones entre medicamentos (7.2)*].

**Cafeína (sustrato de CYP1A2):** La administración concurrente de 200 mg de cafeína como una sola dosis con 10 mg de OCALIVA una vez al día ocasionó un aumento del 42% en el AUC de plasma y un aumento del 6% en la C<sub>max</sub> de cafeína [vea *Interacciones entre medicamentos (7.3)*].

**Omeprazol (sustrato de CYP2C19):** La administración concurrente de 20 mg de omeprazol como una sola dosis con 10 mg de OCALIVA una vez al día ocasionó un aumento del 32% en el AUC y un aumento del 33% en la C<sub>max</sub> del omeprazol. Se desconoce la significación clínica.

No se observaron interacciones relevantes clínicamente cuando se administraron los siguientes medicamentos como una sola dosis de manera concurrente con 10 mg de OCALIVA una vez al día:

**2 mg de midazolam (sustrato de CYP3A4):** Aumento del 2% en el AUC y la C<sub>max</sub> de midazolam.

**30 mg de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6):** Aumento del 11% en el AUC y disminución del 12% en la C<sub>max</sub> de dextrometorfano.

0,25 mg de digoxina (sustrato de P-gp): Aumento del 1% en el AUC y disminución del 3% en la  $C_{max}$  de digoxina.

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

#### *Efecto de otros medicamentos en el ácido obeticólico*

Los datos *in vitro* sugieren que el ácido obeticólico no es metabolizado en un grado significativo por las enzimas de CYP450.

Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol): La administración concurrente de 20 mg de omeprazol una vez al día con 10 mg de OCALIVA una vez al día ocasionó un aumento de menos de 1,2 veces en la exposición al ácido obeticólico.

No se espera que este aumento sea relevante clínicamente. No se estudió la administración concurrente de 40 mg de omeprazol una vez al día con 10 mg de OCALIVA una vez al día.

Inhibidores de la BSEP: Los datos *in vitro* indican que el ácido tauroobeticólico es un sustrato de la BSEP [vea *Interacciones entre medicamentos (7.4)*].

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis e impedimento de la fertilidad**

El potencial carcinogénico del ácido obeticólico fue analizado en estudios de carcinogenicidad de hasta 2 años de duración en ratones y ratas. En los ratones, no hubo resultados neoplásicos relacionados con el medicamento con dosis de hasta 25 mg/kg/día de ácido obeticólico, una dosis que produjo una exposición sistémica de aproximadamente 12 veces la de los humanos con una MRHD de 10 mg. En las ratas, se administró ácido obeticólico con dosis de 2, 7 y 20 mg/kg/día. Con la dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la exposición de humanos con la MRHD), el ácido obeticólico ocasionó un aumento en la incidencia de tumores benignos en las células de la granulosa en los ovarios y tumores benignos en las células granulares en la cérvix y la vagina de las ratas hembras. No hubo resultados neoplásicos relacionados con el medicamento en las ratas machos.

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

El ácido obeticólico, administrado en dosis orales de 5, 25 y 50 mg/kg/día a ratas machos por 28 días antes del apareamiento y durante el período de apareamiento, y a ratas hembras a partir de 14 días antes del apareamiento y durante el apareamiento y hasta el 7mo día de gestación, no alteró la fertilidad masculina ni femenina ni el desarrollo embrionario temprano con ninguna dosis (la dosis de 50 mg/kg/día equivale a aproximadamente 13 veces la exposición humana con la MRHD).

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La dosis inicial recomendada de OCALIVA es de 5 mg por vía oral una vez al día hasta por 3 meses con una valoración a 10 mg una vez al día en dependencia de la tolerabilidad y la respuesta [vea *Posología y administración (2.2)*]. No se recomienda iniciar la terapia con una dosis de 10 mg de OCALIVA una vez al día debido al mayor riesgo de prurito [vea *las Reacciones adversas (6.1)*].

La prueba No. 1 consistió en una prueba al azar, doblemente a ciegas y controlada por placebo de 12 meses que evaluó la seguridad y la eficacia de la OCALIVA en 216 pacientes con PBC que tomaron UDCA al menos por 12 meses (con una dosis estable al menos por 3 meses), o que no podían tolerar el UDCA y no recibieron UDCA al menos por 3 meses. Los pacientes fueron incluidos en la prueba si la ALP era 1,67 veces o más superior al límite superior de lo normal (ULN) y/o si la bilirrubina total era más de 1 vez el ULN pero menos de 2 veces el ULN. Los pacientes fueron excluidos de la prueba si tenían otra enfermedad en el hígado, la presencia de descompensación hepática significativa clínicamente (ej. hipertensión portal y sus complicaciones, cirrosis con complicaciones o síndrome hepatorenal), prurito severo o una evaluación de 15 o más en la escala del modelo de enfermedad hepática terminal (MELD).

Los pacientes fueron seleccionados al azar (1:1:1) para recibir 10 mg de OCALIVA una vez al día por los 12 meses completos de la prueba, (n=73); una valoración de la dosis de OCALIVA (5 mg una vez al día por los primeros 6 meses con la opción de aumentar a 10 mg una vez al día por los 6 meses finales si el paciente toleraba la OCALIVA pero tenía una ALP de 1,67 veces el ULN o más, y/o una bilirrubina total superior al ULN o una reducción de la ALP inferior

al 15%) (n=70); o el placebo (n=73). La OCALIVA o el placebo se administraron en combinación con el UDCA en el 93% de los pacientes y como monoterapia en el 7% de los pacientes que no toleraban el UDCA.

El objetivo final primario fue un análisis de los participantes en el mes 12, en el que la respuesta se definió como una combinación de tres criterios: la ALP de menos de 1,67 veces el ULN, la bilirrubina total inferior o igual al ULN y una disminución de la ALP de al menos un 15%. El ULN para la ALP se definió como 118 U/L para las hembras y 124 U/L para los machos. El ULN para la bilirrubina total se definió como 1,1 mg/dL para las hembras y 1,5 mg/dL para los machos.

La población del estudio fue un 91% femenina y un 94% blanca. La edad promedio fue de 56 años (rango de 29 a 86 años). La concentración promedio inicial de ALP fue de 323,2 U/L, lo que corresponde a 2,74 veces el ULN. Aproximadamente un 29% de los pacientes tenía niveles de concentración de la ALP mayores de 3 veces el ULN. La concentración promedio inicial de bilirrubina total fue de 0,65 mg/dL, y fue menor o igual al ULN en el 92% de los pacientes inscritos. En la tabla 4 se muestra la distribución inicial de los pacientes según los criterios de Rotterdam para la fase de la enfermedad. La cirrosis estuvo presente al inicio en 4 pacientes (5%) del grupo de 10 mg de OCALIVA, 7 pacientes (10%) del grupo con una valoración de la dosis de OCALIVA y 9 pacientes (12%) del grupo del placebo.

**Tabla 4: Criterios de Rotterdam para la fase de la enfermedad en el inicio en la prueba No. 1 según el grupo de tratamiento con o sin UDCA<sup>a</sup>**

Fase de la enfermedad <sup>b</sup>	10 mg de OCALIVA (N = 73)	Valoración de la dosis de OCALIVA (N = 70)	Placebo (N = 73)
Temprana, n (%)	66 (90)	64 (91)	65 (89)
Avanzada moderadamente, n (%)	7 (10)	6 (9)	8 (11)
Avanzada, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Los porcentajes se basan en los valores que no estaban ausentes en cada momento.

<sup>a</sup> En la prueba había 16 pacientes (7%) que no toleraban y no recibieron el UDCA concurrente: 6 pacientes (8%) en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 5 pacientes (7%) en el grupo de una valoración de la dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7%) en el grupo del placebo.

<sup>b</sup> Temprana: bilirrubina total normal y albúmina normal (valores inferiores o iguales al ULN y superiores o iguales al límite inferior de lo normal (LLN), respectivamente). Avanzada moderadamente: bilirrubina total anormal o albúmina anormal. Avanzada: bilirrubina total anormal y albúmina anormal. ULN para la bilirrubina total: 1,1 mg/dL (hembras) y 1,5 mg/dL (machos). LLN para la albúmina: 35 g/L (hembras y machos).

La tabla 5 muestra el porcentaje de pacientes según el grupo de tratamiento de la prueba No. 1 que logró una respuesta al objetivo final en su conjunto en el mes 12 y a los componentes individuales del objetivo final primario (una ALP menor de 1,67 veces el ULN, una bilirrubina total menor o igual al ULN y una disminución de la ALP de al menos un 15%). A un total de 33 pacientes del grupo con una valoración de la dosis de OCALIVA, que no lograron una respuesta a los 6 meses y toleraron la OCALIVA, se les aumentó la dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día. De estos 33 pacientes, 13 (39%) lograron el objetivo final primario en su conjunto a los 12 meses.

**Tabla 5: Porcentaje de pacientes adultos con PBC que lograron el objetivo final primario en su conjunto a los 12 meses en la prueba No. 1 según el grupo de tratamiento con o sin UDCA<sup>a</sup>**

	10 mg de OCALIVA (N = 73)	Valoración de la dosis de OCALIVA <sup>b</sup> (N = 70)	Placebo (N = 73)
<b>Objetivo final primario en su conjunto<sup>c</sup></b>			
Tasa de respuesta, (%) <sup>d</sup> [95% CI]	48 [36, 60]	46 [34, 58]	10 [4, 19]
<b>Componentes del objetivo final primario<sup>e</sup></b>			
ALP inferior a 1,67 veces el ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución de la ALP de al menos un 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total inferior o igual al ULN f, n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup> En la prueba había 16 pacientes (7%) que no toleraban y no recibieron el UDCA concurrente: 6 pacientes (8%) en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 5 pacientes (7%) en el grupo de una valoración de la dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7%) en el grupo del placebo.

<sup>b</sup> Los pacientes seleccionados al azar para la valoración de la dosis de OCALIVA recibieron 5 mg de OCALIVA durante los primeros 6 meses. En el 6to mes, los pacientes que toleraban la OCALIVA pero tenían la ALP de 1,67 veces o más el ULN y/o la bilirrubina total superior al ULN, o una reducción de la ALP de menos del 15% fueron elegibles para la valoración de la dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día para los 6 meses finales de la prueba.

<sup>c</sup> El porcentaje de pacientes que logró una respuesta, lo que se define como una ALP menor que 1,67 veces el ULN, una bilirrubina

total menor o igual que el ULN y una disminución de la ALP de al menos un 15%. Los valores ausentes se consideraron como una falta de respuesta. La prueba exacta se utilizó para calcular los CI del 95%.

<sup>d</sup>  $p < 0,0001$  para los grupos de valoración de la dosis de OCALIVA y de 10 mg de OCALIVA en comparación con el del placebo. Los valores-p se obtuvieron usando la prueba de asociación generalizada Cochran–Mantel–Haenszel estratificada según la intolerancia al UDCA y la ALP previa al tratamiento mayor de 3 veces el ULN y/o la AST mayor de 2 veces el ULN y/o la bilirrubina total mayor que el ULN.

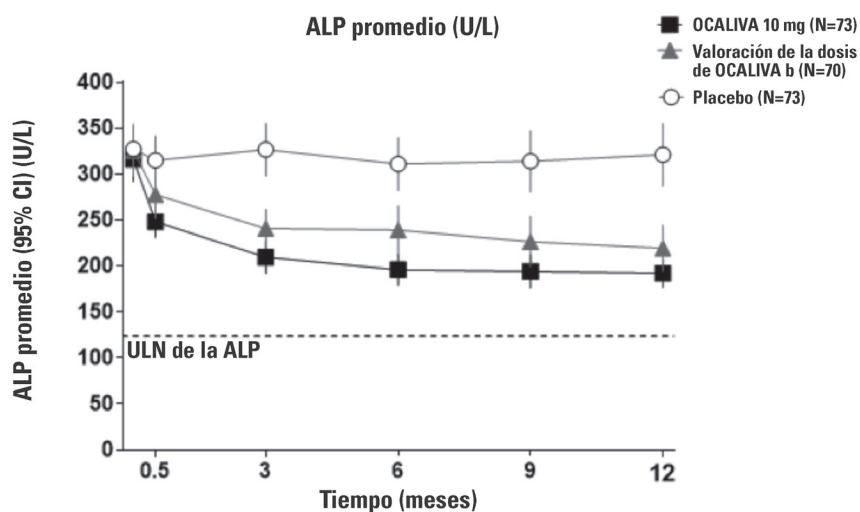
<sup>e</sup> Las tasas de respuesta se calcularon según el análisis de caso observado (es decir  $[n = \text{respondedor observado}] / [N = \text{población ITT}]$ ); los porcentajes de pacientes con valores a los 12 meses son del 86%, el 91% y el 96% para los grupos de 10 mg de OCALIVA, de valoración de la dosis de OCALIVA y del placebo, respectivamente.

<sup>f</sup> El valor de la bilirrubina total promedio al inicio fue de 0,65 mg/dL, y fue menor o igual al ULN en el 92% de los pacientes inscritos.

### Reducción promedio de la ALP

La figura 1 muestra las reducciones promedios de la ALP en los pacientes tratados con OCALIVA en comparación con los del placebo. Las reducciones se observaron tan pronto como en la semana 2, se estabilizaron antes del mes 3 y se mantuvieron hasta el mes 12 para los pacientes que se mantuvieron con la misma dosis durante los 12 meses. Aunque la prueba No. 1 estudió la valoración de la dosis a los 6 meses, estos datos respaldaron la valoración de la dosis de OCALIVA después de 3 meses [vea *Posología y administración* (2.2)]. Para los pacientes del grupo de la valoración de la 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 de la ALP en el mes 12 en la mayoría de los pacientes [vea *Farmacología clínica* (12.2)].

**Figura 1: ALP promedio durante los 12 meses de la prueba No. 1 según el grupo de tratamiento con o sin UDCA<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> En la prueba hubo 16 pacientes (7%) que no toleraban y no recibieron el UDCA concurrente: 6 pacientes (8%) en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 5 pacientes (7%) en el grupo de la valoración de la dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7%) en el grupo del placebo.

<sup>b</sup> Los pacientes seleccionados al azar para la valoración de la dosis de OCALIVA recibieron 5 mg de OCALIVA una vez al día durante los primeros 6 meses. En el 6to mes, los pacientes que toleraron la OCALIVA, pero tuvieron una ALP de 1,67 veces o más el ULN y/o una bilirrubina total superior al ULN, o una reducción de la ALP inferior al 15% fueron elegibles para la valoración de la dosis de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día durante los 6 meses finales de la prueba.

### Reducción promedio de la GGT

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

### Monoterapia con OCALIVA

Cincuenta y un pacientes con PBC con una ALP inicial de 1,67 veces o más el ULN y/o una bilirrubina total superior al ULN fueron evaluados para valorar la respuesta bioquímica a la OCALIVA como monoterapia (24 pacientes recibieron 10 mg de OCALIVA una vez al día y 27 pacientes recibieron un placebo) en un análisis combinado de los datos de la prueba No. 1 y una prueba de 3 meses al azar, doblemente a ciegas y controlada por placebo. A los 3 meses, 9 (38%) de los pacientes tratados con OCALIVA lograron una respuesta al objetivo final en conjunto, en comparación con 1 (4%) paciente tratado con el placebo. La reducción promedio (95% CI) de la ALP en los pacientes tratados con OCALIVA fue de 246 (165, 327) U/L en comparación con un aumento de 17 (-7, 42) U/L en los pacientes tratados con el placebo.

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN

Las tabletas de OCALIVA se empacan en un frasco de 40 mL hecho de polietileno de alta densidad y cerrado con una tapa de 33 mm a prueba de niños hecha de polipropileno que cuenta con un sello por inducción. Cada frasco contiene 30 tabletas.

### Tabletas de 5 mg

Las tabletas de OCALIVA están disponibles como tabletas redondas de color blancuzco a amarillo con las letras "INT" grabadas en un lado y un número "5" en el otro. Cada tableta contiene 5 mg de ácido obeticólico.

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

### Tabletas de 10 mg

Las tabletas de OCALIVA están disponibles como tabletas triangulares de color blancuzco a amarillo con las letras "INT" grabadas en un lado y un número "10" en el otro. Cada tableta contiene 10 mg de ácido obeticólico.

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

### Almacenaje y manipulación

Se deben guardar a temperaturas de 20°C-25°C (68°F-77°F); se permite la variación temporal a temperaturas de 15°C-30°C (59°F-86°F) [vea Temperatura ambiente controlada según la USP].

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

Aconseje al paciente a que lea la etiqueta con información para el paciente aprobada por la FDA (Guía para el medicamento)

### Descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con PBC con cirrosis descompensada o de clase B o C en la escala Child-Pugh con dosis incorrectas

- Oriente a los pacientes y las personas que les cuidan a comunicarse inmediatamente con su proveedor de atención médica si experimentan:
  - Síntomas de evolución de la enfermedad o empeoramiento de la función del hígado, tales como ascitis, ictericia, sangrado gastrointestinal o empeoramiento de la encefalopatía hepática.
  - Síntomas de obstrucción biliar completa [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*, *Contraindicaciones (4)*].
- Oriente a los pacientes y las personas que les cuidan a comunicarse inmediatamente con su proveedor de atención médica si experimentan señales o síntomas no específicos severos o persistentes de problemas de salud: náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre y escalofríos, surgimiento o empeoramiento de la fatiga, debilidad, pérdida de apetito o deshidratación.
- Infórmele a los pacientes que necesitan someterse a pruebas de laboratorio periódicamente durante el tratamiento con OCALIVA para evaluar la función del hígado.

### Prurito severo

- Aconseje a los pacientes a que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan el surgimiento o empeoramiento del prurito severo [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Disminución del HDL-C

- Aconseje a los pacientes que necesitan someterse a pruebas de laboratorio para detectar cambios en los niveles de lípidos durante el tratamiento con OCALIVA [vea *Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Administración

Aconseje a los pacientes a tomar:

- OCALIVA con o sin alimentos.
- OCALIVA al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar una resina aglutinante de ácidos biliares, o con el mayor intervalo posible [vea *Interacciones entre medicamentos (7.1)*].

OCALIVA es una marca registrada de Intercept Pharmaceuticals, Inc.

Distribuido por:

Intercept Pharmaceuticals, Inc.

New York, NY 10001

US-PP-PB-0280 02/18