

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bylvay 200 microgrammes, gélules  
Bylvay 400 microgrammes, gélules  
Bylvay 600 microgrammes, gélules  
Bylvay 1200 microgrammes, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bylvay 200 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 200 microgrammes d'odévixibat.

Bylvay 400 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 400 microgrammes d'odévixibat.

Bylvay 600 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 600 microgrammes d'odévixibat.

Bylvay 1200 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 1200 microgrammes d'odévixibat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Bylvay 200 µg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe opaque ivoire et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A200 ».

Bylvay 400 µg, gélules

Gélule de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe opaque orange et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A400 ».

Bylvay 600 µg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques ivoire ; portant l'inscription à l'encre noire « A600 ».

Bylvay 1200 µg, gélules

Gélule de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques orange ; portant l'inscription à l'encre noire « A1200 ».

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Bylvay est indiqué dans le traitement de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois ou plus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PFIC.

Posologie

La dose recommandée d'odévíxibat est de 40 µg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin. L'odévíxibat peut être pris avec ou sans aliments.

Le tableau 1 indique le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 40 µg/kg/jour.

**Tableau 1: Nombre de gélules de Bylvay nécessaires pour atteindre la dose nominale de 40 µg/kg/jour**

Poids corporel (kg)	Nombre de gélules de 200 µg		Nombre de gélules de 400 µg
4 à < 7,5	1	ou	Sans objet
7,5 à < 12,5	2	ou	1
12,5 à < 17,5	3	ou	Sans objet
17,5 à < 25,5	4	ou	2
25,5 à < 35,5	6	ou	3
35,5 à < 45,5	8	ou	4
45,5 à < 55,5	10	ou	5
≥ 55,5	12	ou	6

La concentration/le nombre de gélules en **gras** est recommandé(e) en fonction de la facilité d'administration prévue.

#### *Augmentation de la dose*

Après l'instauration du traitement par l'odévixibat, la diminution du prurit et la réduction des taux sériques d'acides biliaires se fait de façon progressive chez certains patients. Si une réponse clinique adéquate n'a pas été obtenue après 3 mois de traitement continu, la dose peut être augmentée à 120 µg/kg/jour (voir rubrique 4.4).

Le tableau 2 indique le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 120 µg/kg/jour, avec une dose quotidienne maximale de 7200 µg par jour.

**Tableau 2: Nombre de gélules de Bylvay nécessaires pour atteindre la dose nominale de 120 µg/kg/jour**

Poids corporel (kg)	Nombre de gélules de 600 µg		Nombre de gélules de 1200 µg
4 à < 7,5	1	ou	Sans objet
7,5 à < 12,5	2	ou	1
12,5 à < 17,5	3	ou	Sans objet
17,5 à < 25,5	4	ou	2
25,5 à < 35,5	6	ou	3
35,5 à < 45,5	8	ou	4
45,5 à < 55,5	10	ou	5
≥ 55,5	12	ou	6

La concentration/le nombre de gélules en **gras** est recommandé(e) en fonction de la facilité d'administration prévue.

Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique ne peut être établi après 6 mois de traitement quotidien continu par l'odévixibat.

#### *Doses oubliées*

En cas d'oubli d'une dose d'odévixibat, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, sans excéder une dose par jour.

#### *Populations particulières*

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour l'utilisation de l'odévixibat chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2). Cependant, en raison de l'excrétion rénale négligeable, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

#### Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 5.1 et 5.2). L'odéxivibat n'a pas été suffisamment étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). En raison de la faible absorption, aucun ajustement de dose n'est nécessaire cependant une surveillance supplémentaire des effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque l'odéxivibat est utilisé (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'odéxivibat chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Bylvay est utilisé par voie orale. À prendre avec ou sans aliments le matin (voir rubrique 5.2).

Les gélules de plus grande taille, de 200 µg et 600 µg, sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson mais elles peuvent aussi être avalées entières.

Les gélules de plus petite taille, de 400 µg et 1200 µg, sont destinées à être avalées entières mais peuvent aussi être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson.

Si la gélule doit être avalée entière, il convient d'informer le patient de la prendre avec un verre d'eau, le matin.

#### Administration dans des aliments semi-solides

Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées sur des aliments semi-solides, le patient doit suivre les instructions suivantes :

- Déposer une petite quantité (30 ml ou 2 cuillères à soupe) d'aliments semi-solides (yaourt, compote de pommes, porridge aux flocons d'avoine, purée de bananes, purée de carottes, crème dessert au chocolat ou riz au lait) dans un bol. Les aliments doivent être à une température inférieure ou égale à la température ambiante.
- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granulés dans le bol d'aliments semi-solides. La gélule doit être légèrement tapotée pour s'assurer que tous les granulés en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Mélanger délicatement les granulés aux aliments semi-solides avec une cuillère.
- Administrer la totalité de la dose immédiatement après avoir mélangé. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
- Boire un verre d'eau après la prise du médicament.
- Jeter les enveloppes des gélules vides.

#### Administration dans des boissons (nécessite l'utilisation d'une seringue orale)

Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées dans une boisson, la personne qui administre le médicament devra suivre les instructions suivantes :

- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granulés dans un petit récipient destiné au mélange. La gélule doit être légèrement tapotée pour s'assurer que tous les granulés en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Ajouter 1 cuillère à café (5 ml) d'une boisson adaptée à l'âge (par exemple, du lait maternel, du lait maternisé ou de l'eau). Laisser reposer les granulés dans la boisson pendant environ 5 minutes pour permettre un mouillage complet (les granulés ne se dissolvent pas).
- Après 5 minutes, plonger complètement l'embout de la seringue orale dans le récipient du mélange. Tirer lentement le piston de la seringue vers le haut pour aspirer le mélange boisson/granulés dans la seringue. Pousser doucement le piston vers le bas pour faire descendre le mélange boisson/granulés dans le récipient du mélange. Répéter cette opération 2 à 3 fois pour assurer un mélange complet des granulés dans la boisson (les granulés ne se dissolvent pas).
- Aspirer la totalité du contenu du récipient dans la seringue en tirant sur le piston de la seringue.
- Placer l'embout de la seringue à l'avant de la bouche de l'enfant, entre la langue et le côté de la bouche, puis pousser doucement le piston vers le bas pour extraire le mélange boisson/granulés entre la langue de l'enfant et le côté de la bouche. Ne pas faire gicler le mélange boisson/granulés au fond de la gorge de l'enfant, car cela pourrait provoquer un haut-le-cœur ou un étouffement.
- S'il reste du mélange boisson/granulés dans le récipient, répéter l'étape précédente jusqu'à ce que la totalité de la dose ait été administrée. Le mélange ne doit pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure.
- Après la prise du médicament, faire boire du lait maternel, de lait maternisé ou une autre boisson adaptée à l'âge de l'enfant.
- Jeter toutes les enveloppes gélules vides.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Circulation entéro-hépatique

Le mécanisme d'action de l'odéxivibat nécessite que la circulation entéro-hépatique des acides biliaires et le transport des sels biliaires dans les canalicules biliaires soient préservés. Les affections, les médicaments ou les interventions chirurgicales qui altèrent soit la motilité gastro-intestinale, soit la circulation entéro-hépatique des acides biliaires, y compris le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires, sont susceptibles de réduire l'efficacité de l'odéxivibat. Pour cette raison, par exemple, les patients atteints de PFIC de type 2 qui présentent une absence totale d'expression ou une anomalie fonctionnelle de la protéine BSEP (pompe d'export des sels biliaires) (c'est-à-dire les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC2) ne répondront pas à l'odéxivibat.

Il existe peu de données cliniques sur l'odéxivibat dans les sous-types de PFIC autres que 1 et 2.

### Diarrhée

La diarrhée a été rapportée comme étant un effet indésirable fréquent chez les patients prenant de l'odéxivibat. La diarrhée peut entraîner une déshydratation. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour s'assurer d'une hydratation correcte pendant les épisodes de diarrhée (voir rubrique 4.8). Une interruption ou un arrêt du traitement peut être nécessaire en cas de diarrhée persistante.

### Surveillance de la fonction hépatique

Des élévations des taux des enzymes hépatiques et de bilirubine ont été observées chez des patients traités par de l'odéxivibat. Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique de tous les patients avant de commencer le traitement par l'odéxivibat, avec une surveillance conforme aux pratiques cliniques standards. Pour les patients présentant des élévations des tests de la fonction hépatique et une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

### Absorption des vitamines liposolubles

Une évaluation des taux de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E) et du rapport international normalisé (INR) est recommandée pour tous les patients avant l'instauration du traitement par l'odéxivibat, avec une surveillance conforme à la pratique clinique standard. Si un déficit en vitamines liposolubles est diagnostiqué, une supplémentation vitaminique doit être prescrite.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Interactions induites par les transporteurs

L'odéxivibat est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), qui est un transporteur d'efflux. Chez des sujets adultes sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 7200 µg d'odéxivibat et d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la P-gp, a entraîné une augmentation d'environ 50 à 60 % de l'exposition plasmatique de l'odéxivibat. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative. Aucune autre interaction potentiellement pertinente induite par les transporteurs n'a été identifiée *in vitro* (voir rubrique 5.2).

### Interactions induites par le cytochrome P450

Des études *in vitro* ont montré que l'odéxivibat n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes CYP (voir rubrique 5.2).

Ces études *in vitro* ont montré que l'odéxivibat est un inhibiteur du CYP3A4/5 (voir rubrique 5.2).

Chez des sujets adultes sains, l'utilisation concomitante d'odéxivibat et de midazolam (un substrat du CYP3A4) administré par voie orale a entraîné une diminution de 30 % de l'aire sous la courbe (ASC) du midazolam et une diminution de moins de 20 % de l'exposition au 1-OH-midazolam, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et la rifampicine.

Dans une étude d'interaction réalisée avec un contraceptif oral œstroprogestatif lipophile à base d'œstradiol (EE : 0,03 mg) et de lévonorgestrel (LVN : 0,15 mg) chez des femmes adultes en bonne santé, l'utilisation concomitante d'odéxivibat n'a eu aucun effet sur l'ASC du LVN et a réduit l'ASC de l'EE de 17 %, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif. Aucune étude d'interaction n'ayant été réalisée avec d'autres médicaments lipophiles, un effet sur l'absorption d'autres médicaments liposolubles ne peut être exclu.

Lors des essais cliniques, une diminution des taux de vitamines liposolubles a été observée chez certains patients recevant de l'odéxivibat. Les taux de vitamines liposolubles doivent être surveillés (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez des patients pédiatriques. Aucune différence n'est attendue entre les adultes et les enfants.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par de l'odéxivibat.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'odéxivibat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'odéxivibat n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si l'odéxivibat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'odéxivibat dans le lait animal (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par l'odéxivibat en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité ou la reproduction (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'odéxivibat n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la diarrhée (30,6 %). Les autres effets indésirables rapportés étaient des augmentations légères à modérées des taux sanguins de bilirubine (24,8 %), d'ALAT (14 %) et d'ASAT (9,1 %), des vomissements (16,5 %), des douleurs à l'estomac (11,6 %) et des diminutions des taux de vitamine D (11 %) et E (5%).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présente les effets indésirables identifiés lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de PFIC âgés de 4 mois à 25 ans (âge médian de 3 ans et 7 mois).

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### **Tableau 3: Fréquence des effets indésirables chez les patients atteints de PFIC**

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhée <sup>a</sup> , vomissement douleur abdominale <sup>b</sup>
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	bilirubine sanguine augmentée, ALAT augmentée
	Fréquent	hépatomégalie, ASAT augmentée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	déficit en vitamine D
	Fréquent	déficit en vitamine E

<sup>a</sup> Sur la base de la fréquence combinée de la diarrhée, de la diarrhée hémorragique et des selles molles

<sup>b</sup> y compris douleur abdominale haute et douleur abdominale basse

ALAT = alanine aminotransférase

ASAT = aspartate aminotransférase

#### Description de certains effets indésirables

##### *Effets indésirables gastro-intestinaux*

Dans les essais cliniques, l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquent était la diarrhée. Les effets indésirables de type diarrhée, diarrhée hémorragique et selles molles ont été de courte durée, la plupart des effets ayant duré au plus 5 jours. La plupart des cas de diarrhée étaient d'intensité légère à modérée et sans gravité. Pour cause de diarrhée, des cas de réduction de dose, d'interruption ou d'arrêt du traitement ont été rapportés chez quelques patients nécessitant une hydratation par voie intraveineuse ou orale (voir rubrique 4.4).

Les autres troubles gastro-intestinaux fréquemment rapportés étaient des vomissements et des douleurs abdominales (y compris des douleurs abdominales hautes et basses), tous sans gravité, légers à modérés et ne nécessitant généralement pas d'adaptation de dose.

##### *Affections hépatobiliaires*

Les effets indésirables hépatiques les plus fréquents étaient une augmentation de la bilirubine sanguine, des ASAT et des ALAT. La majorité de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Des interruptions de traitement dues à des augmentations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients atteints de PFIC et traités par l'odévíxibat. La plupart des excursions des valeurs d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine étaient également dues à la maladie sous-jacente, ainsi qu'à des maladies virales ou infectieuses concomitantes intermittentes, fréquentes à l'âge des patients. De ce fait, il est recommandé de surveiller les tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

En raison de la diminution de la libération des acides biliaires dans l'intestin et d'une malabsorption, les patients atteints de PFIC présentent un risque de carence en vitamines liposolubles (voir rubrique 4.4). Des réductions des taux de vitamines ont été observées au cours d'un traitement à long terme par l'odévíxibat ; la majorité de ces patients étaient répondeurs à une supplémentation vitaminique appropriée. Ces effets étaient d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par l'odévíxibat.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du médicament, principalement une diarrhée et des effets gastro-intestinaux.

La dose maximale administrée à des sujets sains lors des essais cliniques était de 10 000 µg d'odévíxibat en une seule prise, sans aucun effet indésirable.

En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures correctives adaptées.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique hépatique et biliaire, autres médicaments pour la thérapeutique biliaire. Code ATC : A05AX05

### Mécanisme d'action

L'odéxivibat est un inhibiteur réversible, puissant et sélectif du transporteur iléal des acides biliaires.

### Effets pharmacodynamiques

L'odéxivibat agit localement dans l'iléon distal pour diminuer la réabsorption des acides biliaires et augmenter la clairance des acides biliaires par le côlon, réduisant ainsi la concentration sérique des acides biliaires. L'étendue de la réduction des taux sériques d'acides biliaires n'est pas corrélée à la pharmacocinétique systémique.

### Efficacité clinique

L'efficacité de Bylvy chez les patients atteints de PFIC a été évaluée dans deux essais de phase 3 et dans une étude de dose de phase 2 (A4250-003) chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie cholestatique du foie, dont la PFIC. L'étude A4250-005 était un essai de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 62 patients ayant un diagnostic confirmé de PFIC de type 1 ou de type 2. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir le placebo, 40 ou 120 µg/kg/jour d'odéxivibat et stratifiés selon le type de PFIC (1 ou 2) et l'âge (6 mois à 5 ans, 6 à 12 ans, et 13 à ≤ 18 ans). Les patients présentant des mutations pathologiques du gène ABCB11 qui prédisposent à une absence totale d'expression de la protéine BSEP et ceux présentant un taux d'ALAT > 10 fois la limite normale supérieure (LNS) ou un taux de bilirubine > 10 fois la LNS ont été exclus. 13 % des patients avaient déjà eu recours à un traitement chirurgical par diversion biliaire. Les patients ayant terminé l'étude A4250-005 ont pu s'inscrire à l'étude A4250-008, une étude d'extension ouverte de 72 semaines. Au total, 116 patients ont été inclus dans l'étude A4250-008, dont 37 patients ayant reçu de l'odéxivibat dans l'étude A4250-005 et 79 patients naïfs. Les résultats ont été analysés pour l'étude A4250-005 et consolidés pour les études A4250-005 et A4250-008, ce qui représente 96 semaines de traitement pour les patients qui ont terminé le traitement par l'odéxivibat dans les deux essais. Le critère principal d'évaluation des études A4250-005 et A4250-008 était la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 70 % des taux sériques d'acides biliaires à jeun ou ayant atteint un taux ≤ 70 µmol/l après 24 semaines.

La proportion d'évaluations positives du prurit par le patient sur la période de traitement de 24 semaines, sur la base d'une mesure des résultats rapportés par l'observateur (ObsRO), était un critère d'évaluation secondaire. Une évaluation positive du prurit correspondait à un score de ≤ 1 ou à une amélioration d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion. Les évaluations du prurit ont été effectuées le matin et le soir à l'aide d'une échelle de 5 points (0 à 4). Les critères d'évaluation secondaires supplémentaires comprenaient les modifications observées entre le début et la fin du traitement sur la croissance, les paramètres de sommeil (ObsRO) et les taux d'ALAT.

L'âge médian (fourchette) des patients de l'étude A4250-005 était de 3,2 ans (0,5 à 15,9 ans) ; 50 % étaient des hommes et 84 % étaient blancs. 27 % des patients étaient atteints de PFIC de type 1 et 73 % de PFIC de type 2. Lors de l'inclusion, 81 % des patients étaient traités par l'AUDC, 66 % par la rifampicine, et 89 % par l'AUDC et/ou la rifampicine. A l'inclusion, l'insuffisance hépatique selon la classification de Child-Pugh était légère chez 66 % des patients et modérée chez 34 % d'entre eux. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen initial (ET) était de 164 (30,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les taux moyens initiaux (ET) d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine étaient respectivement de 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l et 3,2 (3,57) mg/dl. Le score initial moyen (ET) du prurit (gamme : 0-4) et les taux sériques d'acides biliaires étaient similaires chez les patients traités par l'odéxivibat (2,9 [0,089] et 252,1 [103,0] µmol/l, respectivement) et les patients sous placebo (3,0 [0,143] et 247,5 [101,1] µmol/l, respectivement). Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion de la population des phases 3 étaient généralement cohérentes avec la population de l'étude A4250-005. 36 (30 %) des patients présentaient une PFIC de type 1, 70 (58 %) une PFIC de type 2, 7 (6 %) une PFIC de type 3, 4 (3 %) une forme épisodique de PFIC, et 2 (2 %) une PFIC de type 4 et une PFIC de type 6.

Le tableau 4 présente une comparaison des principaux résultats d'efficacité de l'étude A4250-005 entre l'odéxivibat et le placebo. Ces données sont représentées graphiquement sur la période de traitement de 24 semaines sur la figure 1 (taux sériques d'acides biliaires) et la figure 2 (scores de grattage).

**Tableau 4 : Comparaison des principaux résultats d'efficacité de l'odéxivibat par rapport au placebo sur la période de traitement de 24 semaines chez les patients atteints de PFIC dans l'étude A4250-005**

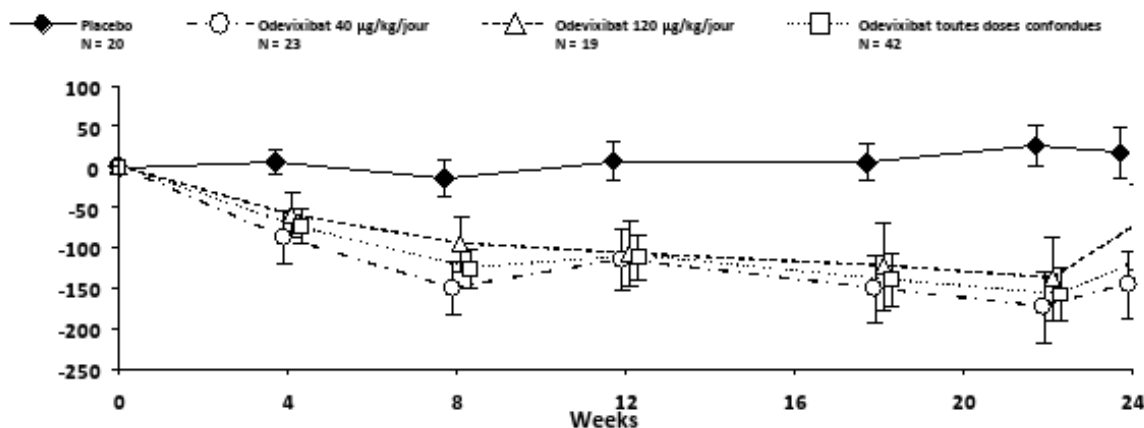
Critère d'efficacité	Placebo (N = 20)	Odévixibat		
		40 µg/kg/jour (N = 23)	120 µg/kg/jour (N = 19)	Total (N = 42)
<b>Proportion de patients présentant une réduction des taux sériques d'acides biliaries à la fin du traitement (répondeurs<sup>a</sup>)</b>				
n (%) (IC à 95 %)	0 (0,00 à 16,84)	10 (43,5) (23,19 à 65,51)	4 (21,1) (6,05 à 45,57)	14 (33,3) (19,57 à 49,55)
Différence entre les proportions par rapport au placebo (IC à 95 %)		0,44 (0,22 à 0,66)	0,21 (0,02 à 0,46)	0,33 (0,09 à 0,50)
Valeur unilatérale de p <sup>b</sup>		0,0015	0,0174	0,0015
<b>Proportion d'évaluations positives du prurit pendant la période de traitement</b>				
Proportion	28,74	58,31	47,69	53,51
Différence entre les proportions (ES) par rapport au placebo (IC à 95 %) <sup>c</sup>		28,23 (9,18) (9,83 à 46,64)	21,71 (9,89) (1,87 à 41,54)	24,97 (8,24) (8,45 à 41,49)

<sup>a</sup>Les répondeurs étaient définis comme ayant une réduction d'au moins 70 % de la concentration des acides biliaries sériques par rapport à la valeur de base ou atteignant un niveau  $\leq 70$  µmol/L.

<sup>b</sup>Selon le test de Cochran Mantel Haenszel stratifié par type de PFIC. Les valeurs de p pour les groupes de doses sont ajustées pour tenir compte de la multiplicité.

<sup>c</sup>Selon les moyennes des moindres carrés d'un modèle d'analyse de covariance avec les scores de prurit diurnes et nocturnes initiaux comme covariables et le groupe de traitement et les facteurs de stratification (type de PFIC et catégorie d'âge) comme effets fixes.

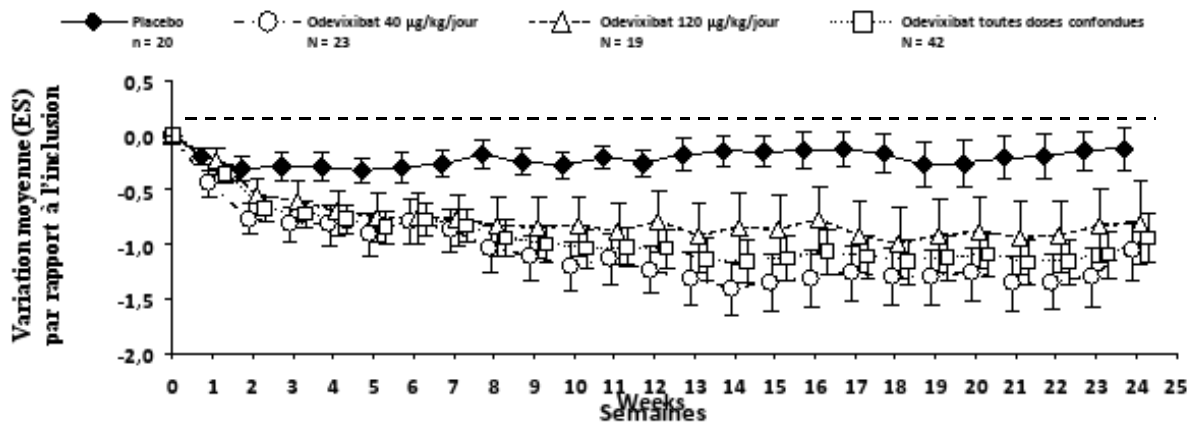
Figure 1: Variation moyenne ( $\pm$  ES) par rapport à l'inclusion de la concentration sérique d'acides biliaries (µmol/l) en fonction du temps



#### Nombre de patients

Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/jour	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/jour	19	19	16	16	11	11	15
Toutes doses confondues	42	40	37	36	26	25	32

Figure 2: Variation moyenne ( $\pm$  ES) par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit (grattage) en fonction du temps



Nombre de patients

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg/jour	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg/ jour	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Toutes doses confondues	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31

Conformément aux résultats concernant la réduction du prurit (grattage), l'odévíxibat a réduit le pourcentage de jours où les patients ont eu besoin d'être soulagés, les patients ont moins souvent nécessité une aide pour s'endormir et le nombre de jours où une présence a été requise pour qu'ils s'endorment a diminué. Le traitement par l'odévíxibat a également entraîné une amélioration des valeurs des tests de la fonction hépatique par rapport aux valeurs initiales (tableau 5). L'effet de l'odévíxibat sur les paramètres de croissance pendant 24 semaines est également présenté.

Tableau 5 : Comparaison des résultats d'efficacité pour la croissance et les paramètres biochimiques de la fonction hépatique observés avec l'odévíxibat par rapport au placebo sur une période de traitement de 24 semaines chez les patients atteints de PFIC dans l'étude A4250-005

Critère d'évaluation de l'efficacité	Placebo (N = 20)	Odévixibat		
		40 µg/kg/jour (N = 23)	120 µg/kg/jour (N = 19)	Total (N = 42)
<b>Taux d'alanine aminotransférase (U/l) (moyen [ES])</b>				
Valeur à l'inclusion	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Modification après 24 semaines	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Différence moyenne par rapport au placebo (IC à 95 %)ª		-14,8 (16,63) (-48,3 à 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6 à 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1 à 15,4)
<b>Taux d'aspartate aminotransférase (U/l) (moyen [ES])</b>				
Valeur à l'inclusion	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Modification après 24 semaines	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
<b>Taux de bilirubine totale (µmol/l) (moyen [ES])</b>				
Valeur à l'inclusion	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Modification après 24 semaines	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
<b>Scores z de la taille (moyens [ES])</b>				
Valeur à l'inclusion	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Modification après 24 semaines	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Différence moyenne par rapport au placebo (IC à 95 %)ª		0,32 (0,16) (0,00 à 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18 à 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05 à 0,53)
<b>Scores z du poids (moyens [ES])</b>				
Valeur à l'inclusion	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Modification après 24 semaines	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Différence moyenne par rapport au placebo (IC à 95 %)ª		0,28 (0,14) (-0,01 à 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22 à 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08 à 0,44)

ªSelon les moyennes des moindres carrés d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) avec la valeur initiale comme covariable, et le groupe de traitement, la séance de traitement, l'interaction traitement/séance, l'interaction traitement/valeur initiale et les facteurs de stratification (type de PFIC et catégorie d'âge) comme effets fixes.

Dans l'analyse consolidée de la phase 3, la durée médiane d'exposition parmi les 121 patients ayant reçu au moins une dose d'odévixibat était de 102,0 semaines. 87 (72 %) des 121 patients ont reçu ≥72 semaines de traitement par l'odévixibat.

À la semaine 24, 36 % des patients étaient répondeurs aux acides biliaires sériques (N=112) ; cet effet a été maintenu à la semaine 72, lorsque 44 % étaient répondeurs aux acides biliaires sériques (N=85). Les scores de prurit se sont améliorés de manière cohérente de 63,5 % à la semaine 24 (N=102) et de 72,3 % à la semaine 72 (N=76).

Le taux de répondeurs aux acides biliaires sériques à la semaine 72 pour les patients atteints de PFIC1 était de 25 % (7 sur 28 patients), de 49 % (22 sur 45) pour les patients atteints de PFIC2 et de 67 % (8 sur 12) pour les patients atteints d'autres types de PFIC. Les évaluations positives du prurit par les patients sur 72 semaines étaient similaires chez les patients atteints de PFIC1 (n=24) et de PFIC2 (n=43), avec des taux de réponse de 69 % et 70 %, respectivement. Dans le sous-groupe de patients atteints d'autres types de PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 et PFIC épisodique, n=9), 91 % étaient répondeurs.

Les variations moyennes (ET) par rapport à la valeur de base à la semaine 72 pour les ALAT, les ASAT et la bilirubine totale dans le groupe de la phase 3 consolidée étaient respectivement de -25,88 (119,18) U/L (n=78), -9,38 (69,279) U/L (N=79) et -25,65 (120,708) µmol/L (1,50 mg/dL) (n=79). Les résultats pour les GGT étaient variables. Une amélioration cohérente et substantielle de la croissance a été observée pendant le traitement à long terme par l'odévixibat. Les scores z moyens de la taille et du poids se sont améliorés à -1,26 et -0,75 à la semaine 72, représentant des variations moyennes (ET) de 0,44 (0,705) (n=76) et 0,42 (0,762) (n=77), respectivement.

#### Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des

médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'odéxivibat est très peu absorbé après administration par voie orale ; les données de biodisponibilité absolue chez l'homme ne sont pas disponibles, et la biodisponibilité relative estimée est  $< 1\%$ . Le pic de concentration plasmatique de l'odéxivibat ( $C_{max}$ ) est atteint en 1 à 5 heures. Les valeurs de  $C_{max}$  simulées dans une population de patients pédiatriques atteints de PFIC pour des doses de 40 et 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  sont respectivement de 0,211 ng/ml et 0,623 ng/ml, et les valeurs de l'ASC sont respectivement de 2,26  $\text{ng} \times \text{h}/\text{ml}$  et de 5,99  $\text{ng} \times \text{h}/\text{ml}$ . Une accumulation minimale de l'odéxivibat est observée après une dose quotidienne unique.

### Effet des aliments

L'exposition systémique de l'odéxivibat ne permet pas de prédire son efficacité. Par conséquent, aucune adaptation posologique en fonction des effets des aliments n'est jugée nécessaire. Une administration avec un repas riche en matières grasses (800 à 1 000 calories, environ 50 % de la teneur calorique totale du repas provenant des matières grasses) a entraîné des diminutions d'environ 72 % et 62 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>0-24</sub>, respectivement, par rapport à une administration en conditions de jeûne. Lorsque l'odéxivibat a été saupoudré sur une compote de pommes, des diminutions d'environ 39 % et 36 % de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>0-24</sub>, respectivement, ont été observées par rapport à une administration en conditions de jeûne. Compte tenu de l'absence de rapport PK/PD et de la nécessité de saupoudrer le contenu de la gélule d'odéxivibat sur les aliments pour les enfants en bas âge, l'odéxivibat peut être administré avec les aliments.

### Distribution

L'odéxivibat se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques humaines. Les volumes apparents de distribution moyens ajustés au poids corporel (V/F) chez les patients pédiatriques pour les posologies de 40 et 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  sont de 40,3 et 43,7 l/kg, respectivement.

### Biotransformation

L'odéxivibat est métabolisé de façon minime chez l'homme.

### Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 3000  $\mu\text{g}$  d'odéxivibat radiomarqué chez des adultes en bonne santé, en moyenne 82,9 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les selles et moins de 0,002 % a été retrouvé dans les urines. Il a été déterminé que plus de 97 % de la radioactivité fécale était de l'odéxivibat sous forme inchangée.

Les clairances corporelles totales apparentes moyennes (CL/F) chez les patients pédiatriques pour les posologies de 40 et 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  sont respectivement de 26,4 et 23,0 l/kg/h, et la demi-vie moyenne est d'environ 2,5 heures.

### Linéarité/non-linéarité

La  $C_{max}$  et l'ASC<sub>0-t</sub> augmentent avec l'augmentation des posologies de manière proportionnelle à la dose ; cependant, en raison de la forte variabilité interindividuelle d'environ 40 %, il n'est pas possible d'estimer avec précision la proportionnalité de la dose.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

En accord avec le mécanisme et le site d'action de l'odéxivibat dans le tractus gastro-intestinal, aucune relation entre l'exposition systémique et les effets cliniques n'est observée. De même, aucune relation dose-réponse n'a pu être établie pour la gamme de doses étudiée (10-200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ) ni au niveau des paramètres pharmacodynamiques C4 et FGF19.

### Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'odéxivibat n'a été observée sur la base de l'âge, du sexe ou de la race.

### Patients présentant une insuffisance hépatique

La majorité des patients atteints de PFIC présentaient un certain degré d'insuffisance hépatique en raison de la maladie. Le métabolisme hépatique de l'odéxivibat n'est pas une composante majeure de l'élimination de l'odéxivibat. L'analyse des données d'une étude contrôlée contre placebo chez des patients atteints de PFIC de types 1 et 2 n'a pas mis en évidence d'influence importante sur le plan clinique d'une légère altération de la fonction hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'odéxivibat. Bien que les valeurs CL/F ajustées au poids corporel étaient plus faibles et que les valeurs V/F ajustées au poids corporel étaient plus importantes chez les patients pédiatriques atteints de PFIC de classe B sur l'échelle de Child-Pugh par rapport aux sujets sains, le profil de sécurité était comparable entre les groupes de patients. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés.

### Patients présentant une insuffisance rénale

Il n'existe pas de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais l'influence de l'insuffisance rénale devrait être faible compte tenu de la faible exposition systémique à l'odéxivibat et du fait qu'il ne soit pas excrété dans les urines.

### Études *in vitro*

Les études *in vitro* ont montré que l'odéxivibat n'inhibe pas le CYP 1A2, le CYP 2B6, le CYP 2C8, le CYP 2C9, le CYP 2C19 ou le CYP 2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes, mais qu'il est un inhibiteur du CYP3A4/5.

L'odéxivibat n'inhibe pas les transporteurs P-gp, la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), les transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), le transporteur de cations organiques (OCT2), le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 ou MATE2-K).

L'odéxivibat n'est pas un substrat de la BCRP.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides, une mise bas/avortement précoce a été observé(e) chez deux lapines recevant de l'odéxivibat pendant la période d'organogenèse du développement fœtal à une exposition  $\geq 2,3$  fois l'exposition clinique anticipée (sur la base de l'ASC<sub>0-24</sub> plasmatique totale de l'odéxivibat). Des réductions du poids corporel maternel et de la consommation alimentaire ont été notées dans tous les groupes traités (transitoires à une exposition 1,1 fois la dose prévue).

À partir d'une exposition 1,1 fois l'exposition clinique humaine (sur la base de l'ASC<sub>0-24</sub> plasmatique totale de l'odéxivibat), il a été constaté que 7 fœtus (1,3 % de tous les fœtus des lapines exposées à l'odéxivibat) dans tous les groupes traités présentaient des anomalies cardiovasculaires (notamment caractérisées par un diverticule ventriculaire, un petit ventricule et un arc aortique dilaté). Aucune malformation de ce type n'a été observée lorsque l'odéxivibat a été administré à des rates gravides. En raison des résultats obtenus chez les lapins, un effet de l'odéxivibat sur le développement cardiovasculaire ne peut être exclu.

L'odéxivibat n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction, la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement prénatal/postnatal chez le rat à une exposition 133 fois l'exposition clinique anticipée (sur la base de l'ASC<sub>0-24</sub> plasmatique totale de l'odéxivibat), y compris chez les juvéniles (exposition 63 fois l'exposition humaine anticipée).

Les informations sur l'excrétion de l'odéxivibat dans le lait des animaux sont insuffisantes.

La présence d'odéxivibat dans le lait maternel n'a pas été mesurée dans les études effectuées chez l'animal. Une exposition a été mise en évidence chez les petits allaités au cours de l'étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat (3,2 à 52,1 % de la concentration plasmatique d'odéxivibat des mères allaitantes). Il est donc possible que l'odéxivibat soit présent dans le lait maternel.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Hypromellose

#### Enveloppe de la gélule

*Bylvay 200 µg et 600 µg, gélules*  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

*Bylvay 400 µg et 1200 µg, gélules*  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

#### Encre de marquage

Laque  
Propylène glycol (E1520)  
Oxyde de fer noir (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

4 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon inviolable avec une sécurité pour les enfants en polypropylène.

Présentation : 30 gélules

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
France

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1566/001  
EU/1/21/1566/002  
EU/1/21/1566/003  
EU/1/21/1566/004

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2021  
Date du dernier renouvellement :

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<https://www.ema.europa.eu>.