

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **BYLVAY**^{MC}

Odévixibat

Gélules; 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg et 1200 mcg, pour la voie orale

Traitement hépatique et biliaire

Medison Pharma Canada Inc.
1, rue Dundas Ouest, bureau 2500
Toronto (Ontario)
M5G 1Z3

Date de l'autorisation initiale :
30 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273741

BYLVAY est une marque de commerce d'Albireo, utilisée sous licence par Medison Pharma Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune en date de la plus récente autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	10
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives	12
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
	9.4 Interactions médicament-médicament	13
	9.5 Interactions médicament-aliment	Error! Bookmark not defined.
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	14
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
	10.1 Mode d'action	14
	10.2 Pharmacodynamie	14
	10.3 Pharmacocinétique	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	17
	14.1 Études cliniques par indication	17
	14.2 Résultats de l'étude	19
15	MICROBIOLOGIE.....	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BYLVAY (odévixibat) est indiqué pour :

- le traitement du prurit chez les patients âgés de 6 mois ou plus atteints de cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP).

Limites d'utilisation :

- BYLVAY peut ne pas être efficace chez un sous-groupe de patients atteints de CIFP de type 2 porteurs de variants spécifiques du gène *ABCB11* entraînant un dysfonctionnement ou l'absence complète de la protéine BSEP (pompe d'exportation des sels biliaires).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de BYLVAY ont été établies chez les enfants âgés de 6 mois ou plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY dans le traitement de la CIFP n'ont pas été établies chez les adultes, y compris les patients âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'odévixibat est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les gélules de toutes les teneurs peuvent être avalées entières, ou ouvertes et saupoudrées sur des aliments mous ou dans un liquide. La teneur choisie pour obtenir la dose quotidienne totale doit être établie en fonction de la facilité d'administration prévue chez chaque patient, c'est-à-dire le nombre total de gélules, la taille de celles-ci et la capacité à avaler les gélules entières.
- Chez les patients qui prennent une résine fixatrice des acides biliaires, BYLVAY doit être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après la résine fixatrice des acides biliaires.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La dose recommandée de BYLVAY est de 40 mcg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin, avec un repas.

Ajustement posologique

Après l'instauration du traitement par BYLVAY, la diminution du prurit et la réduction des taux sériques d'acides biliaires se font 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 mcg/kg/jour, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 7200 mcg/jour.

Le [tableau 1](#) indique la dose quotidienne totale recommandée en fonction du poids pour obtenir les posologies recommandées de 40 mcg/kg et de 120 mcg/kg une fois par jour.

Tableau 1. Posologie recommandée

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mcg) (pour une dose nominale de 40 mcg/kg/jour)	Dose quotidienne totale (mcg) (pour une dose nominale de 120 mcg/kg/jour)
4 à 7,4	200	600
7,5 à 12,4	400	1200
12,5 à 17,4	600	1800
17,5 à 25,4	800	2400
25,5 à 35,4	1200	3600
35,5 à 45,4	1600	4800
45,5 à 55,4	2000	6000
55,5 et plus	2400	7200

Populations particulières

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données cliniques disponibles concernant l'utilisation de BYLVAY chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse (voir [10.3 PHARMACOCINÉTIQUE](#)).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [10.3 PHARMACOCINÉTIQUE](#)).

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints de CIFP qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C sur l'échelle de Child-Pugh). Il existe peu de données en ce qui concerne les patients atteints de CIFP qui présentent une cirrhose ou une hypertension portale. Envisager l'arrêt du traitement par BYLVAY si l'état du patient évolue vers une hypertension portale, une cirrhose ou une décompensation hépatique démontrée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY dans le traitement de la CIFP n'ont pas été établies chez les adultes, y compris les patients âgés de 65 ans ou plus.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

4.4 Administration

BYLVAY est destiné à une administration par voie orale. Administrer BYLVAY le matin avec un repas.

Les gélules de plus grande taille de 200 mcg et de 600 mcg (taille 0) sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur des aliments mous ou dans un liquide, mais peuvent aussi être avalées entières.

Les gélules de plus petite taille de 400 mcg et de 1200 mcg (taille 3) sont destinées à être avalées entières, mais peuvent aussi être ouvertes et saupoudrées sur des aliments mous ou dans un liquide.

La prise du médicament après sa dispersion dans un liquide nécessite l'utilisation d'une seringue pour administration orale. Ne pas administrer au moyen d'un biberon ou d'un gobelet antifuite, car les granules ne passeront pas par l'ouverture.

Les granules ne se dissolvent pas dans les liquides.

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

1. Déposer une petite quantité (jusqu'à 30 mL ou 2 cuillères à soupe) d'un aliment mou (yogourt, compote de pommes, gruau, purée de bananes ou de carottes, pouding au chocolat ou pouding au riz) dans un bol. Les aliments doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante.
2. Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties en sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans le bol d'aliment mou. Tapoter doucement la gélule pour en extraire tous les granules.
3. Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
4. Mélanger délicatement les granules à l'aliment mou avec une cuillère.
5. Administrer la totalité de la dose immédiatement après avoir préparé le mélange. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
6. Boire un verre d'eau ou un autre liquide choisi en fonction de l'âge après avoir pris la dose.
7. Jeter les enveloppes des gélules vides.

Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées dans un liquide (il faudra alors utiliser une seringue pour administration par voie orale d'une contenance de 5 mL ou plus), le patient doit suivre les instructions suivantes :

1. Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties en sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans un petit bol. Tapoter doucement la gélule pour en extraire tous les granules.
2. Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
3. Ajouter 1 cuillère à thé (5 mL) d'un liquide choisi en fonction de l'âge (p. ex. lait maternel, préparation pour nourrissons ou eau).
4. Laisser les granules reposer dans le liquide pendant environ 5 minutes pour leur donner le temps de se détremper. RAPPEL : les granules ne se dissolvent pas dans le liquide.
5. Après 5 minutes, placer l'embout d'une seringue pour administration par voie orale dans le liquide à l'intérieur du bol. Tirer doucement le piston de la seringue afin d'aspirer le mélange de liquide et de granules dans la seringue. Enfoncer lentement le piston afin de remettre le mélange dans le bol. Répéter cette étape 2 ou 3 fois pour bien mélanger le liquide et les granules.
6. Aspirer la totalité du contenu dans la seringue en tirant sur le piston à l'extrémité de la seringue.
7. Placer l'embout de la seringue à l'avant de la bouche du patient, entre la langue et le côté de la bouche, et enfoncer doucement le piston afin d'expulser le mélange de liquide et de granules entre la langue de l'enfant et le côté de sa bouche. Ne pas administrer le contenu de la seringue au fond

- de la gorge de l'enfant afin de ne pas causer d'étouffement ou de haut-le-cœur.
8. S'il reste encore du mélange de granules et de liquide dans le bol, répéter les étapes 6 et 7 jusqu'à ce que toute la dose ait été administrée. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
 9. Après l'administration de la dose, faire boire un liquide choisi en fonction de l'âge (p. ex. lait maternel, préparation pour nourrissons ou eau).
 10. Jeter les enveloppes des gélules vides.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une manifestation excessive des effets pharmacodynamiques connus du médicament, principalement des effets gastro-intestinaux comme de la diarrhée et des vomissements.

Prise en charge

En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 1200 mcg	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gomme-laque, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge (gélules de 400 mcg et de 1200 mcg seulement), propylèneglycol

Les gélules BYLVAY sont offertes dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon inviolable en polypropylène à l'épreuve des enfants. 30 gélules par flacon.

Gélules BYLVAY de 200 mcg

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 « A200 » à l'encre noire.

Gélules BYLVAY de 400 mcg

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 « A400 » à l'encre noire.

Gélules BYLVAY de 600 mcg

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

Gélules BYLVAY de 1200 mcg

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réponse à l'odévixibat

Le mode d'action de l'odévixibat 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'odévixibat. Pour cette raison, les patients présentant des mutations pathologiques (par exemple, du gène *ABCB11*) qui prédisposent à une absence totale ou à un dysfonctionnement de la protéine BSEP pourraient ne pas répondre à l'odévixibat.

Il existe peu ou pas de données cliniques sur l'odévixibat pour les sous-types de CIFP autres que 1 et 2.

Médicaments lipophiles

L'administration concomitante de BYLVAY peut avoir une incidence sur l'absorption des médicaments lipophiles (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Appareil digestif

Diarrhée

La diarrhée a été signalée comme étant un effet indésirable fréquent chez les patients prenant BYLVAY. La diarrhée peut entraîner une déshydratation. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour assurer une hydratation adéquate pendant les épisodes de diarrhée. Une interruption du traitement devrait être envisagée pendant les épisodes aigus de diarrhée et/ou de vomissements lorsqu'un risque de déshydratation est présent.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Anomalies aux épreuves de la fonction hépatique

Lors des essais cliniques, des taux plus élevés d'enzymes hépatiques et de bilirubine ont été observés chez certains patients recevant BYLVAY. Des épreuves de la fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], gamma-glutamyl-transférase, phosphatase alcaline et bilirubine totale) sont recommandées chez tous les patients avant

l'instauration du traitement par BYLVAY, ainsi qu'une surveillance conforme à la pratique clinique standard.

Il existe peu de données concernant les patients atteints de CIFP qui présentent une cirrhose ou une hypertension portale. Envisager l'arrêt du traitement par BYLVAY si l'état du patient évolue vers une hypertension portale, une cirrhose ou une décompensation hépatique démontrée.

Surveillance et examens de laboratoire

Carence en vitamines liposolubles

Lors des essais cliniques, des diminutions des taux de vitamines liposolubles A, D, E et K (mesurées à l'aide du rapport international normalisé [RIN]) et de calcium ont été observées chez certains patients recevant BYLVAY. Aucune des diminutions des taux de calcium observées n'a été considérée comme importante sur le plan clinique par les investigateurs.

Une évaluation des taux de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E), des taux de calcium et du RIN est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement par BYLVAY, ainsi qu'une surveillance conforme à la pratique clinique standard. Envisager l'arrêt du traitement par BYLVAY en cas de carence en vitamines liposolubles réfractaire aux suppléments.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BYLVAY (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Fertilité**

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'odévixibat chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). BYLVAY n'est pas recommandé durant la grossesse ni chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BYLVAY (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant le passage de l'odévixibat dans le lait maternel, les effets sur l'enfant nourri au sein ou les effets du médicament sur la production de lait.

Les risques pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peuvent donc pas être exclus. La décision de renoncer à l'allaitement ou de mettre fin au traitement par BYLVAY doit tenir compte à la fois des

bienfaits de l'allaitement maternel pour l'enfant, des bienfaits du traitement par BYLVAY pour la mère et des effets indésirables possibles de l'odévixibat chez l'enfant nourri au sein.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de BYLVAY ont été établies chez les enfants âgés de 6 mois ou plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY n'ont pas été démontrées chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BYLVAY dans le traitement de la CIFP n'ont pas été établies chez les adultes, y compris les patients âgés de 65 ans ou plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de BYLVAY a été évaluée chez un total de 117 patients atteints de CIFP traités par BYLVAY dans le cadre de deux essais cliniques de phase III, soit l'étude A4250-005 (PEDFIC1), un essai mené à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines, ayant porté sur deux doses de BYLVAY (40 mcg/kg et 120 mcg/kg; n = 61) administrées une fois par jour, et l'étude A4250-008 (PEDFIC2), un essai ouvert de 72 semaines ayant porté sur un traitement continu par BYLVAY à 120 mcg/kg/jour chez les patients de l'étude A4250-005 et sur une cohorte additionnelle de patients atteints de CIFP (n = 56).

Les réactions indésirables au médicament très fréquemment signalées (chez ≥ 10 % des patients) dans le cadre de l'étude A4250-005 (PEDFIC1) ont été la diarrhée (31 %) et les vomissements (17 %). Huit patients ont présenté un effet indésirable grave survenu en cours de traitement lors de l'étude A4250-005.

Dans le cadre de l'étude A4250-005, 1 patient du groupe recevant la dose de 120 mcg/kg/jour a abandonné le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable (la diarrhée). Aucun patient recevant la dose de 40 mcg/kg/jour ou le placebo n'a présenté d'effet indésirable survenu en cours de traitement ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude dans le cadre de l'étude A4250-005.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Il existe peu de données sur l'innocuité de l'odévixibat chez les adultes de 18 ans et plus. Les 5 patients âgés de 18 ans et plus ont été inclus dans l'étude de prolongation à long terme A4250-008. Le patient le plus âgé avait 26 ans.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques

peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les réactions indésirables au médicament les plus fréquentes ont été des effets gastro-intestinaux et des bilans hépatiques anormaux.

Tableau 3. Réactions indésirables au médicament* fréquentes observées chez ≥ 2 % des patients de l'étude A4250-005 (PEDFIC1)

	Étude A4250-005 (par traitement)			
	Placebo (N = 20) N (%)	40 mcg/kg/jour (N = 23) N (%)	120 mcg/kg/jour (N = 19) N (%)	Total – BYLVAY 40 mcg/kg/jour et 120 mcg/kg/jour (N = 42) N (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Splénomégalie	0	0	2 (10,5)	2 (4,8)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	1 (5,0)	9 (39,1)	4 (21,1)	13 (31,0)
Vomissements	0	4 (17,4)	3 (15,8)	7 (16,7)
Douleur abdominale ^a	0	3 (13,0)	3 (15,8)	6 (14,3)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0	1 (4,3)	0	1 (2,4)
Ulcération buccale	0	0	1 (5,3)	1 (2,4)
Affections hépatobiliaires				
Cholélithiase	0	0	1 (5,3)	1 (2,4)
Ictère	0	1 (4,3)	0	1 (2,4)
Blessure, intoxication et complications liées à une intervention				
Fracture d'un membre inférieur	0	1 (4,3)	0	1 (2,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Déshydratation	0	0	1 (5,3)	1 (2,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption vésiculaire	0	1 (4,3)	0	1 (2,4)

a Le terme douleur abdominale regroupe les termes suivants : gêne abdominale, douleur abdominale et douleur abdominale haute.

* Les réactions indésirables au médicament reposent sur les effets indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés plus fréquemment avec l'odéxivibat qu'avec le placebo, quelle qu'en soit la cause.

Dans le cadre de l'étude de suivi à long terme A4250-008, les réactions indésirables au médicament ont été comparables à celles observées pendant l'étude A4250-005 (PEDFIC1). Il y a eu 1 récurrence de pancréatite pendant l'étude de suivi à long terme (PEDFIC2).

Diarrhée comme effet indésirable

Une interruption du traitement en raison de la diarrhée a été signalée chez 4 % des patients, et un abandon du traitement par BYLVAY en raison de la diarrhée, chez 1 % des patients.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Tableau 4. Effets indésirables survenus en cours de traitement – Résultats anormaux aux examens de laboratoire observés chez ≥ 2 % des patients des populations regroupées de l'étude A4250-005

	Étude A4250-005 (par traitement)			
	Placebo (N = 20) N (%)	40 mcg/kg/jour (N = 23) N (%)	120 mcg/kg/jour (N = 19) N (%)	Total – BYLVAY 40 mcg/kg/jour et 120 mcg/kg/jour (N = 42) N (%)
ALAT augmentée	1 (5,0)	3 (13,0)	3 (15,8)	6 (14,3)
Bilirubine sanguine augmentée	2 (10,0)	3 (13,0)	2 (10,5)	5 (11,9)
ASAT augmentée	1 (5,0)	2 (8,7)	1 (5,3)	3 (7,1)
Carence en vitamine A	0	0	1 (5,3)	1 (2,4)
Carence en vitamine E	0	0	1 (5,3)	1 (2,4)

ALAT augmentée : alanine aminotransférase augmentée de ≥ 150 U/L par rapport au départ

ASAT augmentée : aspartate aminotransférase augmentée de ≥ 150 U/L par rapport au départ

Dans le cadre de l'étude de suivi à long terme A4250-008, les résultats anormaux aux examens de laboratoire étaient comparables à ceux observés pendant l'étude A4250-005 (PEDFEC1).

Dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire A4250-005, le taux de calcium est devenu bas chez 7 % des patients traités par l'odévixibat et 0 % des patients ayant reçu le placebo.

Dans le cadre de l'étude de suivi à long terme A4250-008, le taux de calcium est devenu bas chez 26 % des patients. Cependant, aucun de ces résultats anormaux aux examens de laboratoire n'a été signalé comme étant un effet indésirable survenu en cours de traitement.

Toutes les diminutions du taux de calcium observées ont été considérées comme n'ayant pas d'importance clinique par les investigateurs.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 5 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Résines fixatrices des acides biliaires p. ex., cholestyramine, colésévélam ou colestipol	EC	Les résines fixatrices des acides biliaires peuvent se lier à l'odévixibat dans l'intestin, réduisant ainsi l'efficacité de BYLVAY	Administrer les résines fixatrices des acides biliaires au moins 4 heures avant ou 4 heures après l'administration de BYLVAY

EC = essai clinique

Interactions avec des médicaments lipophiles

Dans une étude ayant évalué les interactions avec un contraceptif oral lipophile combinant l'éthinylestradiol (0,03 mg) et le lévonorgestrel (0,15 mg) chez des femmes adultes en bonne santé, l'administration concomitante de 3 mg de BYLVAY une fois par jour pendant 6 jours n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) du lévonorgestrel, et a réduit l'ASC de l'éthinylestradiol de 17 %, ce qui n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.

Aucune étude n'a été menée sur les interactions avec d'autres médicaments lipophiles; par conséquent, un effet sur l'absorption d'autres produits médicinaux liposolubles ne peut être exclu.

Interactions avec le cytochrome P450

Chez des adultes en bonne santé, l'utilisation concomitante de BYLVAY à 7,2 mg une fois par jour pendant 4 jours et de midazolam (un substrat de la CYP3A4) administré par voie orale a entraîné une diminution de 30 % de l'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 pertinent.

Dans des études in vitro, l'odévixibat n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 et n'a pas induit les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Interactions avec les transporteurs

L'odévixibat est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais n'est pas un substrat de la protéine BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de l'itraconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a augmenté d'environ 50 à 60 % l'exposition plasmatique d'une dose unique de 7,2 mg d'odévixibat, ce qui ne devrait pas avoir d'effet notable sur le plan clinique.

Dans des études in vitro, l'odévixibat n'a pas inhibé les transporteurs P-gp, la protéine de résistance du

cancer du sein (BCRP), les polypeptides 1B1 et 1B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3), les transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1) ou 3 (OAT3), le transporteur de cations organiques 2 (OCT2), et les transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et des toxines 1 et 2K (MATE1 ou MATE2K).

L'administration de BYLVAY après un repas riche en calories et en matières grasses a diminué la vitesse et l'ampleur de l'absorption et a prolongé le délai pour atteindre les concentrations maximales, comparativement à l'administration du médicament à jeun. Lorsqu'une gélule de BYLVAY a été ouverte et que son contenu a été saupoudré sur de la compote de pommes, la vitesse et l'ampleur de l'absorption ont été réduites, et le délai pour atteindre les concentrations maximales a été prolongé comparativement à l'administration des gélules entières à jeun (voir [10.3 PHARMACOCINÉTIQUE](#)). L'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de l'odévixibat est négligeable sur le plan clinique. BYLVAY doit être administré le matin avec un repas (voir [4.4 ADMINISTRATION](#)).

9.5 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'odévixibat est un inhibiteur réversible sélectif du transporteur iléal des acides biliaires. Il agit localement dans l'iléon distal pour diminuer la réabsorption des acides biliaires au niveau de l'iléon terminal et augmenter la clairance des acides biliaires par le côlon, réduisant ainsi la concentration des acides biliaires dans le sérum.

Le prurit est un symptôme courant chez les patients atteints de CIFP et la physiopathologie du prurit chez les patients atteints de ce trouble n'est pas complètement élucidée. Bien que l'on ne comprenne pas la totalité du mode d'action par lequel l'odévixibat réduit le prurit chez les patients atteints de CIFP, il pourrait mettre en jeu l'inhibition du transporteur iléal des acides biliaires, qui donne lieu à une diminution de la réabsorption des sels biliaires, mise en évidence par la réduction de la concentration sérique des acides biliaires.

10.2 Pharmacodynamie

L'odévixibat réduit la concentration sérique des acides biliaires chez les patients atteints de CIFP. Dans l'étude A4250-005, un essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines mené auprès de 62 patients ayant un diagnostic confirmé de CIFP de type 1 ou de type 2, la majorité des patients (88,7 %) présentaient une concentration sérique élevée d'acides biliaires supérieure à 100 µmol/L au départ (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La concentration sérique des acides biliaires a été réduite après 4 à 8 semaines d'un traitement par l'odévixibat, par rapport au départ, comparativement au traitement par le placebo. La réduction de la concentration sérique des acides biliaires a varié au fil du temps, mais elle s'est généralement maintenue tout au long du traitement de 24 semaines. L'ampleur de la réduction de la concentration sérique des acides biliaires était comparable avec les doses de 40 et de 120 mcg/kg.

10.3 Pharmacocinétique

Chez les enfants atteints de CIFP âgés de 6 mois à 17 ans ayant reçu BYLVAY à 40 mcg/kg ou à 120 mcg/kg une fois par jour avec de la nourriture le matin, les concentrations mesurables d'odévixibat ont varié de 0,06 à 0,72 ng/mL, et les concentrations d'odévixibat étaient inférieures au seuil de quantification (0,05 ng/mL) dans la majorité des échantillons de plasma.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses répétées d'odévixibat allant de 0,1 à 3 mg chez des adultes en bonne santé, les concentrations plasmatiques d'odévixibat étaient la plupart du temps inférieures au seuil de quantification (0,05 ng/mL); l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) n'ont donc pas pu être calculées.

Après l'administration d'une dose unique d'odévixibat de 7,2 mg à des adultes en bonne santé, la C_{max} et l'ASC_{0-24h} moyennes (coefficient de variation, %) ont été de 0,47 ng/mL (34,8) et de 2,19 ng*h/mL (36,2), respectivement. Aucune accumulation d'odévixibat n'a été observée après l'administration d'une dose unique quotidienne.

Absorption

L'odévixibat est très peu absorbé après son administration par voie orale. La C_{max} de l'odévixibat est atteinte en 1 à 5 heures après l'administration d'une dose unique de 7,2 mg d'odévixibat à des adultes en bonne santé.

Effets des aliments

Après l'administration d'une dose unique de 9,6 mg de BYLVAY avec des aliments riches en calories et en matières grasses à des adultes volontaires en bonne santé, le temps médian pour atteindre la C_{max} , soit le T_{max} médian, est passé de 3 heures à 4,5 heures et la C_{max} et l'ASCt ont diminué d'environ 72 % et 62 %, respectivement, par rapport à l'administration à des patients à jeun.

Autres modes d'administration

L'administration d'une dose unique de 9,6 mg de BYLVAY saupoudré sur de la compote de pommes a prolongé le T_{max} médian (3 heures vs 4,5 heures) et a diminué la C_{max} et l'ASCT d'environ 39 % et 36 %, respectivement, par rapport à l'administration de gélules intactes à des patients à jeun.

L'effet de la nourriture sur l'exposition générale à l'odévixibat est négligeable sur le plan clinique. BYLVAY doit être administré le matin avec un repas (voir [4.4 ADMINISTRATION](#)).

Distribution

L'odévixibat se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

L'odévixibat est métabolisé de façon minime chez l'humain.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 3000 mcg d'odévixibat radiomarqué à des adultes en bonne santé, 82,9 % de la dose administrée, en moyenne, a été retrouvée dans les selles, et moins de

0,002 %, dans l'urine. Il a été déterminé que plus de 97 % de la radioactivité fécale était de l'odévixibat sous forme inchangée.

La demi-vie moyenne était de 2,36 heures chez des adultes en bonne santé après l'administration par voie orale d'une dose unique de 7,2 mg d'odévixibat.

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisance hépatique.** La majorité des patients atteints de CIFP présentaient un certain degré d'insuffisance hépatique en raison de la maladie. Le métabolisme hépatique de l'odévixibat n'est pas une composante majeure de l'élimination de l'odévixibat.
- **Insuffisance rénale.** Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de l'odévixibat chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'odévixibat devrait être minimale compte tenu de la faible exposition générale à l'odévixibat et du fait qu'il est très peu excrété dans l'urine.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament dans son emballage d'origine, à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

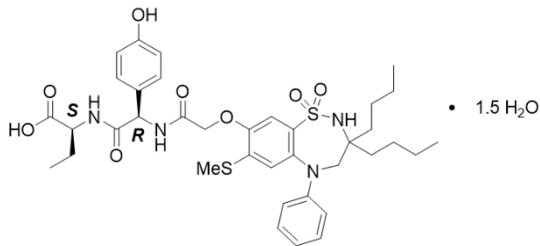
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : odévixibat sesquihydraté

Nom chimique : acide (2S)-2-[[[(2R)-2-(2-[[[3,3-dibutyl-7-(méthylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1λ⁶,2,5-benzothiadiazépin-8-yl]oxy]acétamido)-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino}butanoïque, sesquihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₇H₄₈N₄O₈S₂ x 1,5 H₂O / 768,0 g/mol (forme anhydre / 740,9 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'odévixibat sesquihydraté est un solide blanc à blanc cassé. Sa solubilité dans les solutions aqueuses dépend du pH et augmente parallèlement au pH.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

CIFP

Tableau 7. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la CIFP

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
A4250-005	Essai à répartition aléatoire (1:1:1), à double insu et contrôlé par placebo	Odévixibat à 40 mcg/kg/jour et 120 mcg/kg/jour, par voie orale Placebo 24 semaines	62 sujets au total 17 (27 %) CIFP1 45 (73 %) CIFP2 42 sous odévixibat 20 sous placebo	3,2 ans (0,5 à 15,9 ans)	M : 50 %

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
A4250-008 ^a	Essai de prolongation ouvert	Odévixibat à 120 mcg/kg/jour, par voie orale 72 semaines	112 sujets au total 35 (31 %) CIFP1 66 (59 %) CIFP2 7 (6 %) CIFP3 2 (2 %) CIFP4 2 (2 %) CIFP6	5,3 ans (0,5 à 19,5 ans)	M : 51 %

^a Date limite de collecte de données : 31 juillet 2022

L'efficacité de BYLVAY chez les patients atteints de CIFP a été évaluée dans l'étude A4250-005, un essai de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, mené auprès de 62 enfants ayant un diagnostic confirmé de CIFP de type 1 ou de type 2, qui étaient âgés de 6 mois à 17 ans, chacun affichant une concentration sérique d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ et des antécédents de prurit intense (dont un score moyen pour le grattage ≥ 2). Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 pour recevoir un placebo, ou 40 ou 120 mcg/kg/jour d'odévixibat, et ont été stratifiés selon leur type de CIFP (1 ou 2) et leur âge (de 6 mois à 5 ans, de 6 à 12 ans, et de 13 à ≤ 18 ans). Les raisons motivant l'exclusion des patients de cet essai étaient les suivantes : présence de mutations pathologiques du gène *ABCB11* qui prédisposent à une absence totale d'expression de la protéine BSEP, greffe hépatique, antécédents d'une autre maladie hépatique, décompensation hépatique, motilité intestinale anormale ou malabsorption, infection active, RIN $> 1,4$, taux d'ALAT > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de bilirubine > 10 fois la LSN. Treize pour cent (13 %) des patients avaient auparavant subi une dérivation biliaire. Les patients ayant terminé l'étude A4250-005 étaient admissibles à l'étude A4250-008, un essai de prolongation ouvert de 72 semaines.

Le principal critère d'évaluation de l'étude A4250-005 était la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 70 % de la concentration sérique d'acides biliaires à jeun ou ayant atteint une concentration $\leq 70 \mu\text{mol/L}$ à la semaine 24. La proportion d'évaluations positives du prurit chez le patient pendant la période de traitement de 24 semaines, d'après la mesure des résultats rapportés par un observateur, était l'un des critères d'évaluation secondaires. Compte tenu du jeune âge des patients, la mesure des résultats rapportés par un observateur a été utilisée pour évaluer le grattage chez le patient selon les observations de son aidant, deux fois par jour (une fois le matin et une fois le soir). Le grattage a été évalué au moyen d'une échelle ordinaire de 5 points, les scores allant de 0 (aucun grattage) à 4 (le pire grattage possible). Une évaluation positive du prurit correspondait à un score de ≤ 1 ou à une amélioration d'au moins 1 point par rapport au départ.

L'âge médian (min.-max.) des patients de l'essai 1 était de 3,2 ans (0,5 à 15,9 ans); 3 patients avaient plus de 12 ans. Aucun n'était âgé de plus de 18 ans. Cinquante pour cent (50 %) des patients étaient de sexe masculin, et 84 % étaient de race blanche. Au départ, 81 % des patients étaient traités par l'acide ursodéoxycholique (AUDC), 66 %, par la rifampicine, et 89 %, par l'AUDC et/ou la rifampicine.

Au départ, 66 % des patients présentaient une insuffisance hépatique légère selon la classification de Child-Pugh, 34 % une insuffisance hépatique modérée et 0 % une insuffisance hépatique grave. Le débit

de filtration glomérulaire estimé moyen (écart-type [É.-T.]) était de 164 (30,6) mL/min/1,73 m² au départ. Les taux moyens initiaux (É.-T.) d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine étaient de 99 (116,8) U/L, de 101 (69,8) U/L et de 3,2 (3,57) mg/dL, respectivement. Le score initial moyen (É.-T.) du prurit (min.-max. : 0-4) et les concentrations sériques d'acides biliaires étaient similaires chez les patients traités par BYLVAY (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).

14.2 Résultats de l'étude

Le [tableau 8](#) présente les principaux résultats de la comparaison de l'efficacité entre BYLVAY et le placebo dans l'étude A4250-005. La [figure 1](#) (concentrations sériques d'acides biliaires) et la [figure 2](#) (scores du prurit) présentent graphiquement les données obtenues pendant la période de traitement de 24 semaines.

Tableau 8. Résultats de l'étude A4250-005

Critères d'évaluation principal et secondaire	Placebo (N = 20)	BYLVAY		
		40 mcg/kg/jour (N = 23)	120 mcg/kg/jour (N = 19)	Total (N = 42)
Proportion de patients présentant une réduction significative de la concentration sérique d'acides biliaires à la fin du traitement^c				
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)	0,31 (0,09 à 0,50)
Valeur <i>p</i> unilatérale ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Proportion d'évaluations positives du prurit pendant la période de traitement				
Moyenne	28,74	58,31	47,69	53,51
Différence moyenne (méthode des moindres carrés) (E.-T.) par rapport au placebo (IC à 95 %) ^b		28,23 (9,18) (9,83 à 46,64)	21,71 (9,89) (1,87 à 41,5)	24,97 (8,24) (8,45 à 41,49)

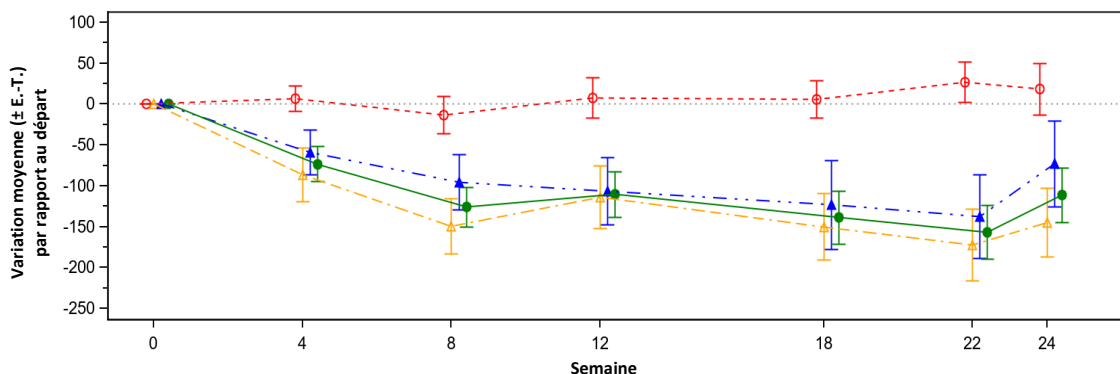
E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance

^a D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du type de CIFP. Les valeurs *p* pour les groupes posologiques sont ajustées pour tenir compte de la multiplicité.

^b D'après un modèle d'analyse de covariance comportant les scores diurnes et nocturnes initiaux pour le prurit comme covariables, et le groupe de traitement et les facteurs de stratification (type de CIFP et groupe d'âge) comme effets fixes.

^c Réduction d'au moins 70 % de la concentration sérique d'acides biliaires à jeun par rapport au départ ou atteinte d'une concentration ≤ 70 µmol/L à la semaine 24.

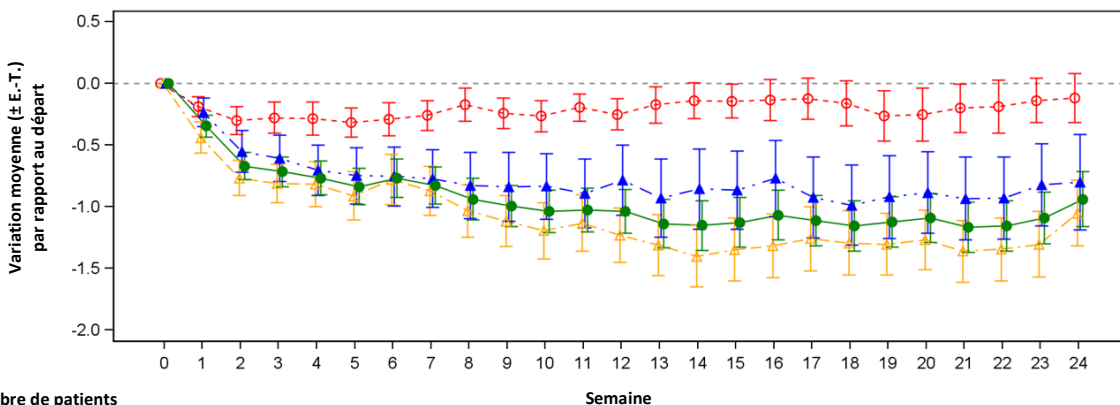
Figure 1. Variation moyenne (\pm E.-T.) de la concentration sérique d'acides biliaires ($\mu\text{mol/L}$) au fil du temps, par rapport au départ



Nombre de patients	
Placebo	20 20 18 17 16 12 11
Odéxibat à 40 mcg/kg/jour	23 21 21 20 15 14 17
Odéxibat à 120 mcg/kg/jour	19 19 16 16 11 11 15
Odéxibat à toutes les doses	42 40 37 36 26 25 32

---○--- Placebo (N = 20) -△- Odéxibat à 40 mcg/kg/jour (N = 23) -▲- Odéxibat à 120 mcg/kg/jour (N = 19) -●- Odéxibat à toutes les doses (N = 42)

Figure 2. Variation moyenne (\pm E.-T.) du score d'intensité du prurit (grattage) au fil du temps, par rapport au départ



Nombre de patients	
Placebo	20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 18 17 17 17 17 16 15 15 15 15 13 12
Odéxibat à 40 mcg/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
Odéxibat à 120 mcg/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 16 15 14
Odéxibat à toutes les doses	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

---○--- Placebo (N = 20) -△- Odéxibat à 40 mcg/kg/jour (N = 23) -▲- Odéxibat à 120 mcg/kg/jour (N = 19) -●- Odéxibat à toutes les doses (N = 42)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Au cours d'études à dose unique, la dose la plus élevée sans observation pathologique testée chez les souris et les rats a été de 2000 mg/kg. Les signes cliniques majeurs observés chez les souris ont été la diarrhée et une perte de poids corporel transitoire. Aucun symptôme n'a été observé chez les rats.

Dans les études à doses répétées menées chez des souris, des rats, des chiens et des marmousets, aucun décès lié au traitement n'a été signalé, sauf dans le cas de souris mâles qui ont reçu 300 mg/kg/jour par voie orale pendant une étude de 13 semaines. Une détérioration clinique a été observée chez ces souris avant leur euthanasie, se manifestant par une diminution de l'activité, une surface corporelle froide, une horripilation et une respiration lente/laborieuse. Cependant, aucune cause microscopique précise des décès n'a pu être établie. Ces décès ont été attribués à l'administration du médicament et sont survenus à un taux d'exposition générale correspondant à 490 fois l'équivalent chez l'humain.

Les DSENO (doses sans effet nocif observé) dans le cadre de l'étude de 26 semaines portant sur la toxicité du médicament administré par voie orale chez des rats et de l'étude de 39 semaines portant sur la toxicité du médicament administré par voie orale chez des chiens étaient respectivement de 300 mg/kg/jour et de 150 mg/kg/jour, soit environ 732 et 31 fois la dose maximale recommandée, respectivement.

Cancérogénicité : Dans le cadre d'essais sur la cancérogénicité de deux ans, l'odéxivibat ne s'est pas avéré tumorigène chez le rat et la souris à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. L'exposition générale à l'odéxivibat (ASC) à la dose maximale étudiée chez le rat et la souris a été environ 231 et 491 fois la dose maximale recommandée, respectivement.

Génotoxicité : L'odéxivibat a donné des résultats négatifs pour les souches *Salmonella typhimurium* LT2 et *Escherichia coli* WP2, le test de mutation génique directe sur des cellules de lymphome murin et le test du micronoyau in vivo chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides, une mise bas ou un avortement précoces ont été observés chez deux lapines ayant reçu l'odéxivibat pendant la période d'organogenèse du développement fœtal à une exposition $\geq 2,3$ fois l'exposition clinique prévue (d'après l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odéxivibat). Des réductions du poids corporel maternel et de la consommation d'aliments ont été notées dans tous les groupes posologiques (transitoires à une exposition 1,1 fois la dose prévue).

À partir d'une exposition 1,1 fois l'exposition clinique chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odéxivibat), 7 fœtus (1,3 % de tous les fœtus des lapines exposées à l'odéxivibat) dans tous les groupes posologiques présentaient des anomalies cardiovasculaires (c'est-à-dire un cœur à cinq cavités, un petit ventricule, une grosse oreillette, une anomalie de la cloison interventriculaire, une valve aortique mal formée, un arc aortique dilaté, un arc aortique du côté droit et rétro-œsophagien, une fusion de l'arc aortique et de l'artère pulmonaire, une atrésie du canal artériel et l'absence de l'artère subclavière). Aucune malformation de ce type n'a été observée lorsque l'odéxivibat a été administré à des rates gravides. En raison des résultats observés chez les lapins, un effet de l'odéxivibat sur le développement cardiovasculaire ne peut être exclu.

L'odévixibat n'a pas eu d'effet sur la capacité de reproduction, la fertilité, le développement embryofœtal ou le développement prénatal/postnatal chez le rat à une exposition 133 fois l'exposition clinique prévue (d'après l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odévixibat), y compris chez les jeunes animaux (à une exposition 63 fois l'exposition prévue chez l'humain).

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'excrétion de l'odévixibat dans le lait chez l'animal. La présence d'odévixibat dans le lait maternel n'a pas été mesurée dans les études chez l'animal. Une exposition a été démontrée chez les petits allaités au cours de l'étude de toxicité sur le développement pré- et postnatal chez le rat (3,2 à 52,1 % de la concentration plasmatique d'odévixibat chez les rates en lactation). Il est donc possible que l'odévixibat soit présent dans le lait maternel.

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 2,5 µmol/kg d'odévixibat radioactif à des rates gestantes à 18 jours de gestation, la radioactivité s'est répartie rapidement dans l'ensemble de l'organisme de la mère (y compris le placenta et la membrane amniotique). La radioactivité a traversé le placenta et a été détectable à de faibles concentrations 4 heures après l'injection dans le foie fœtal seulement. Dans les fœtus, le taux de radioactivité était inférieur au seuil de détection 24 heures après l'administration.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **BYLVAY**^{MC}

Gélules d'odévixibat

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **BYLVAY** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BYLVAY** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on **BYLVAY**?

BYLVAY est utilisé pour traiter les démangeaisons associées à la cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) chez les patients âgés de 6 mois ou plus. La CIFP est une maladie du foie causée par une accumulation d'acides biliaires (cholestase) qui s'aggrave au fil du temps et s'accompagne souvent de démangeaisons intenses.

Comment **BYLVAY** agit-il?

La substance active de **BYLVAY** est l'odévixibat. L'odévixibat est un médicament qui augmente l'élimination des acides biliaires par le corps. Les acides biliaires sont des constituants de la bile, le liquide digestif qui est produit par le foie et qui s'écoule dans l'intestin. L'odévixibat bloque le mécanisme par lequel les acides biliaires sont normalement réabsorbés dans l'intestin après avoir joué leur rôle. Les acides biliaires peuvent ainsi être évacués du corps dans les selles.

Quels sont les ingrédients de **BYLVAY**?

Ingrédient médicamenteux : odévixibat sesquihydraté

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gomme-laque, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge (gélules de 400 mcg et de 1200 mcg seulement), propylèneglycol

BYLVAY se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Gélules de 200 mcg, de 400 mcg, de 600 mcg et de 1200 mcg

N'utilisez pas **BYLVAY** dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser **BYLVAY, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si on a diagnostiqué une absence complète ou une inactivité de la protéine pompe d'exportation des sels biliaires;
- si vous avez un dysfonctionnement grave du foie;
- si vous avez une réduction de la motilité gastrique ou intestinale (déplacement de la nourriture dans l'organisme), ou une circulation réduite des acides biliaires entre le foie, la bile et le petit intestin causée par des médicaments ou des interventions chirurgicales.

Autres mises en garde

Communiquez avec votre médecin si vous avez de la diarrhée pendant votre traitement par BYLVAY. En cas de diarrhée, buvez suffisamment de liquides pour prévenir la déshydratation.

Votre médecin pourrait recommander une surveillance plus fréquente de votre fonction hépatique si les résultats des tests sont anormaux.

Votre médecin pourrait recommander de vérifier vos taux sanguins de vitamines A, D et E de même que votre RIN, une valeur liée à la coagulation du sang, avant et pendant le traitement par BYLVAY.

Enfants

BYLVAY n'est pas recommandé chez les bébés de moins de 6 mois, car on ignore si le médicament est sûr et efficace dans ce groupe d'âge.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitez, croyez être enceinte ou prévoyez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

BYLVAY n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthode de contraception.

On ignore si BYLVAY peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé. Votre médecin vous aidera à décider s'il faut arrêter l'allaitement ou éviter le traitement par BYLVAY.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec BYLVAY :

- Le traitement par BYLVAY pourrait altérer l'absorption des vitamines liposolubles comme les vitamines A, D et E, du calcium et des médicaments liposolubles.

Comment utiliser BYLVAY?

- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou pharmacien vous a dit de le faire. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien.
- La dose de BYLVAY est basée sur votre poids. Votre médecin déterminera le nombre de gélules que vous devez prendre, et leur teneur.

Dose habituelle

BYLVAY se prend à une dose de 40 microgrammes par kilogramme de poids corporel, une fois par jour.

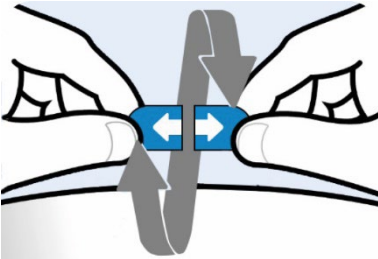
Si l'efficacité du médicament n'est pas suffisante après 3 mois, votre médecin pourrait augmenter la dose à 120 microgrammes de BYLVAY par kilogramme de poids corporel (jusqu'à un maximum de 7200 microgrammes une fois par jour).

Les gélules se prennent une fois par jour, le matin, avec un repas.

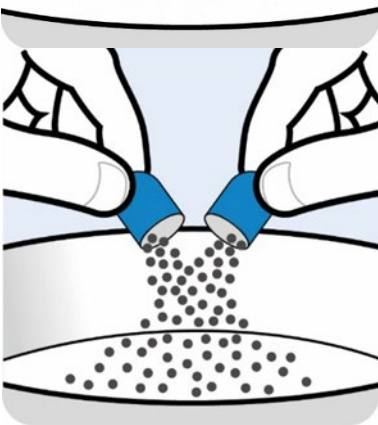
Toutes les gélules peuvent être soit avalées entières avec un verre d'eau, soit ouvertes et saupoudrées sur des aliments mous ou dans un liquide.

Instructions pour ouvrir les gélules et saupoudrer le contenu sur des aliments mous :

Étape 1 : Dans un bol, mettez une petite quantité d'un aliment mou (30 mL/2 cuillères à soupe de yogourt, de compote de pommes, de purée de bananes ou de carottes, de pouding au chocolat, de pouding au riz ou de gruau). Les aliments doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante.



Étape 2 : Tenez la gélule à l'horizontale par les deux bouts, et tournez dans des directions opposées.



Étape 3 : Séparez la gélule en deux pour vider le contenu dans le bol d'aliment mou.

Étape 4 : Tapotez doucement la gélule pour en extraire tous les granules.

Étape 5 : Répétez les étapes 2, 3 et 4 si la dose requiert plus d'une gélule.



Étape 6 : Mélangez doucement le contenu de la gélule avec l'aliment mou. Sachez que les granules ne se dissoudront pas.

Étape 7 : Prenez immédiatement la totalité de la dose mélangée avec l'aliment mou. Ne conservez pas le mélange pour l'utiliser plus tard.

Étape 8 : Après l'administration, buvez de l'eau ou faites boire à l'enfant un liquide choisi en fonction de son âge, comme du lait maternel ou une préparation pour nourrissons, afin d'assurer que toute portion restante de l'aliment mou et des granules est bien avalée.

Étape 9 : Jetez les enveloppes des gélules vides dans la poubelle.

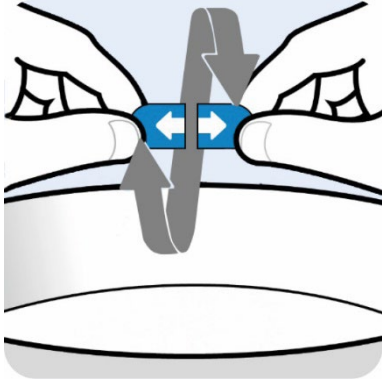
Instructions pour ouvrir les gélules et saupoudrer le contenu dans un liquide :

Si vous saupoudrez le contenu des gélules dans un liquide, il faudra utiliser une seringue pour administration par voie orale d'une contenance de 5 mL ou plus.

Il ne faut pas administrer la préparation au moyen d'un biberon ou d'un gobelet antifuite, parce que les granules ne passeront pas par l'ouverture. Les granules ne se dissolvent pas dans les liquides.

Étape 1 : Administrez BYLVAY avec le premier repas du matin.

Étape 2 : Tenez la gélule à l'horizontale par les deux bouts, et tournez dans des directions opposées.



Étape 3 : Tirez pour faire tomber les granules dans un petit bol.



Étape 4 : Tapotez doucement la gélule pour en extraire tous les granules.

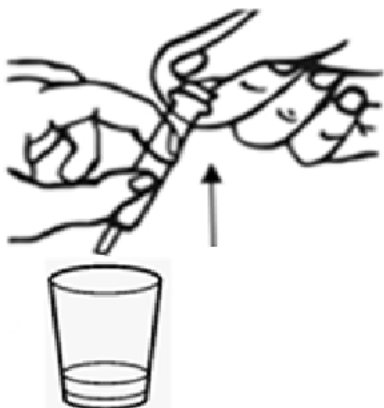
Étape 5 : Répétez les étapes 2, 3 et 4 si la dose nécessite plus d'une gélule.

Étape 6 : Ajoutez 1 cuillerée à thé (5 mL) d'un liquide choisi en fonction de l'âge (p. ex. lait maternel, préparation pour nourrissons ou eau).

Étape 7 : Laissez les granules reposer dans le liquide pendant environ 5 minutes pour leur donner le temps de se détremper. **RAPPEL :** Les granules ne se dissolvent pas dans le liquide.

Étape 8 : Après 5 minutes, placez l'embout d'une seringue pour administration par voie orale dans le liquide à l'intérieur du bol. Tirez doucement le piston de la seringue afin d'aspirer le mélange de liquide et de granules dans la seringue. Enfoncez lentement le piston afin de remettre le mélange dans le bol. Répétez cette étape 2 ou 3 fois pour bien mélanger le liquide et les granules.

Étape 9 : Aspirez la totalité du contenu dans la seringue en tirant sur le piston à l'extrémité de la seringue.



Étape 10 : Placez l'embout de la seringue entre la langue et le côté de la bouche, et enfoncez doucement le piston afin d'expulser le mélange de liquide et de granules entre la langue de l'enfant et le côté de sa bouche. N'administrez pas le contenu de la seringue au fond de la gorge de l'enfant afin de ne pas causer d'étouffement ou de haut-le-cœur.



Étape 11 : Répétez les étapes 9 et 10 jusqu'à ce que toute la dose ait été administrée (tout le mélange de granules et de liquide dans le bol). Ne conservez pas le mélange pour l'utiliser plus tard.

Étape 12 : Après l'administration, buvez de l'eau ou faites boire à l'enfant un liquide choisi en fonction de son âge, comme du lait maternel ou une préparation pour nourrissons, afin d'assurer que toute portion restante du mélange de granules et de liquide est bien avalée.

Étape 13 : Jetez les enveloppes des gélules vides dans la poubelle.

Surdose

Si vous ou la personne dont vous vous occupez avez pris une trop grande quantité de BYLVAY, vous pourriez éprouver des effets indésirables comme des vomissements ou de la diarrhée.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de BYLVAY, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

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

Lorsque vous ou votre enfant prenez BYLVAY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- vomissements
- diarrhée
- douleurs abdominales (maux de ventre)

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez BYLVAY à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir plus sur BYLVAY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.medisonpharma.com), ou peut être obtenu en composant le 1-800-696-1341.

Le présent feuillet a été rédigé par Medison Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 30 octobre 2023