

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bylvay 200 microgrammi capsule rigide
Bylvay 400 microgrammi capsule rigide
Bylvay 600 microgrammi capsule rigide
Bylvay 1 200 microgrammi capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bylvay 200 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 200 microgrammi di odevixibat

Bylvay 400 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 400 microgrammi di odevixibat

Bylvay 600 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 600 microgrammi di odevixibat

Bylvay 1 200 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 1 200 microgrammi di odevixibat

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Bylvay 200 µg capsule rigide

Capsula di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo avorio opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A200" in inchiostro nero.

Bylvay 400 µg capsule rigide

Capsula di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo arancione opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A400" in inchiostro nero.

Bylvay 600 µg capsule rigide

Capsula di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo e corpo avorio opaco, con la scritta "A600" in inchiostro nero.

Bylvay 1 200 µg capsule rigide

Capsula di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo e corpo arancione opaco, con la scritta "A1200" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bylvay è indicato per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nella gestione della PFIC.

Posologia

La dose raccomandata di odevixibat è di 40 µg/kg somministrata per via orale una volta al giorno al mattino. Odevixibat può essere assunto con o senza cibo.

La tabella 1 mostra il dosaggio e il numero di capsule da somministrare quotidianamente in base al peso corporeo per approssimare una dose di 40 µg/kg/die.

Tabella 1: Numero di capsule di Bylvay necessarie per raggiungere la dose nominale di 40 µg/kg/die

Peso corporeo (kg)	Numero di capsule da 200 µg		Numero di capsule da 400 µg
da 4 a < 7,5	1	o	n.d.
da 7,5 a < 12,5	2	o	1
da 12,5 a < 17,5	3	o	n.d.
da 17,5 a < 25,5	4	o	2
da 25,5 a < 35,5	6	o	3
da 35,5 a < 45,5	8	o	4
da 45,5 a < 55,5	10	o	5
≥ 55,5	12	o	6

Il dosaggio/numero delle capsule in **grassetto** è raccomandato in base alla facilità di somministrazione prevista.

Aumento della dose

In alcuni pazienti, dopo l'inizio della terapia con odevixibat possono verificarsi gradualmente il miglioramento del prurito e la riduzione dei valori degli acidi biliari nel siero. Se dopo 3 mesi di terapia continua non vi è ancora stata una risposta clinica adeguata, la dose può essere aumentata a 120 µg/kg/die (vedere paragrafo 4.4.).

La tabella 2 mostra il dosaggio e il numero di capsule da somministrare quotidianamente in base al peso corporeo per approssimare una dose di 120 µg/kg/die, con una dose massima giornaliera di 7 200 µg al giorno.

Tabella 2: Numero di capsule di Bylvay necessarie per raggiungere la dose nominale di 120 µg/kg/die

Peso corporeo (kg)	Numero di capsule da 600 µg		Numero di capsule da 1 200 µg
da 4 a < 7,5	1	o	n.d.
da 7,5 a < 12,5	2	o	1
da 12,5 a < 17,5	3	o	n.d.
da 17,5 a < 25,5	4	o	2
da 25,5 a < 35,5	6	o	3
da 35,5 a < 45,5	8	o	4
da 45,5 a < 55,5	10	o	5
≥ 55,5	12	o	6

Il dosaggio/numero delle capsule in **grassetto** è raccomandato in base alla facilità di somministrazione prevista.

Nei pazienti per i quali non può essere stabilito alcun beneficio dopo 6 mesi di trattamento giornaliero continuo con odevixibat deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Dosi saltate

Se si dimentica di assumere una dose di odevixibat, il paziente deve assumere la dose dimenticata non appena possibile, senza superare una dose al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Non sono disponibili dati clinici per l'uso di odevixibat in pazienti con compromissione renale moderata o severa o con nefropatia allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) che richiede emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Non sono disponibili dati per pazienti affetti da PFIC con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio aggiuntivo delle reazioni avverse quando viene somministrato odevixibat (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di odevixibat nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Bylvay è destinato all'uso orale. Da assumere con o senza cibo al mattino (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule più grandi da 200 µg e 600 µg sono destinate a essere aperte e cosparse sul cibo, ma possono essere ingerite intere.

Le capsule più piccole da 400 µg e 1 200 µg sono destinate a essere ingerite intere, ma possono essere aperte e cosparse sul cibo.

Se la capsula deve essere ingerita intera, il paziente deve ricevere l'istruzione di assumerla con un bicchiere d'acqua al mattino.

Per le capsule da aprire, il paziente deve ricevere le seguenti istruzioni:

- mettere una piccola quantità (30 mL/2 cucchiaini) di cibo molle (yogurt, purea di mele, porridge di avena, purea di banana, purea di carote, budino al cioccolato o budino di riso) in una ciotola. Il cibo deve essere a temperatura ambiente o inferiore;
- tenere la capsula in posizione orizzontale alle due estremità, ruotarla in direzioni opposte e tirarla per svuotare i granuli nella ciotola con il cibo molle. La capsula deve essere picchiettata delicatamente per assicurare che tutti i granuli fuoriescano;
- ripetere il passaggio precedente se la dose richiede più di una capsula;
- mescolare delicatamente i granuli con un cucchiaino nel cibo molle;
- assumere l'intera dose immediatamente dopo avere mescolato. Non conservare la miscela per utilizzarla successivamente;
- bere un bicchiere d'acqua dopo l'assunzione della dose;
- smaltire tutti gli involucri vuoti delle capsule.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il meccanismo d'azione di odevixibat richiede che la circolazione enteroepatica degli acidi biliari e il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari siano conservati. Affezioni, medicinali o interventi chirurgici che compromettono la motilità gastrointestinale o la circolazione enteroepatica degli acidi biliari, compreso il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari, potrebbero ridurre l'efficacia di odevixibat. Per questo motivo, ad esempio i pazienti affetti da PFIC2 che manifestano la completa assenza o mancanza di funzionalità della proteina della pompa di efflusso dei sali biliari (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) (ossia i pazienti con sottotipo BSEP3 di PFIC2) non risponderanno a odevixibat.

I dati clinici relativi all'assunzione di odevixibat nei sottotipi di PFIC diversi da 1 e 2 non esistono o sono disponibili in numero limitato.

I pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti affetti da compromissione epatica severa devono essere prese in considerazione analisi periodiche della funzionalità epatica.

È stata segnalata diarrea come reazione avversa comune quando si assume odevixibat. La diarrea può comportare disidratazione. I pazienti devono essere monitorati regolarmente per assicurare un'adeguata idratazione durante gli episodi di diarrea (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, in alcuni pazienti che assumevano odevixibat è stato osservato un aumento dei valori nelle analisi della funzionalità epatica. Per tutti i pazienti si raccomanda la valutazione delle analisi della funzionalità epatica (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamil transferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina totale) prima di iniziare l'assunzione di Bylvay, con monitoraggio secondo la pratica clinica standard.

Per i pazienti che presentano un aumento dei valori nelle analisi della funzionalità epatica, deve essere preso in considerazione un monitoraggio più frequente.

Per tutti i pazienti si raccomanda la valutazione dei valori delle vitamine liposolubili (vitamine A, D, E) e del rapporto internazionale normalizzato (INR) prima di iniziare l'assunzione di Bylvay, con monitoraggio secondo la pratica clinica standard.

Il trattamento con odevixibat può influire sull'assorbimento dei medicinali liposolubili (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni mediate da trasportatori

Odevixibat è un substrato per il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp). In soggetti adulti sani, la somministrazione concomitante del forte inibitore della P-gp, itraconazolo, ha aumentato l'esposizione plasmatica di una singola dose di odevixibat da 7 200 µg di circa il 50-60 %. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante. *In vitro*, non sono state individuate altre interazioni potenzialmente rilevanti mediate da trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni mediate dal citocromo P450

In vitro, odevixibat non ha indotto gli enzimi CYP (vedere paragrafo 5.2).

In studi *in vitro*, odevixibat ha dimostrato di essere un inibitore del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 5.2).

In soggetti adulti sani, l'uso concomitante di odevixibat ha diminuito l'area sotto la curva (AUC) di midazolam orale (un substrato del CYP3A4) del 30 % e l'esposizione a 1-OH-midazolam di meno del 20 %, valori che non sono considerati clinicamente rilevanti.

Non sono stati condotti studi di interazione con UDCA e rifampicina.

In uno studio di interazione con un contraccettivo orale combinato lipofilo contenente etinilestradiolo (EE) (0,03 mg) e levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) condotto in donne adulte sane, l'uso concomitante di odevixibat non ha influito sull'AUC di LVN e ha diminuito l'AUC di EE del 17%, valore che non è considerato clinicamente rilevante. Non sono stati condotti studi di interazione con altri medicinali lipofili, pertanto non può essere escluso un effetto sull'assorbimento di altri medicinali liposolubili.

Nelle sperimentazioni cliniche, in alcuni pazienti che assumevano odevixibat è stata osservata una diminuzione dei valori delle vitamine liposolubili. I valori delle vitamine liposolubili devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi d'interazione in pazienti in età pediatrica. Non dovrebbero esserci differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Bylvay.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di odevixibat in donne in gravidanza non esistono o sono disponibili in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Bylvay non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se odevixibat o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di odevixibat nel latte animale (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Bylvay, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto diretto o indiretto sulla fertilità o sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bylvay non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente segnalata è stata la diarrea, riferita nel 7 % dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella elenca le reazioni avverse identificate nelle sperimentazioni cliniche in pazienti affetti da PFIC di età compresa tra 4 mesi e 25 anni (mediana: 3 anni e 7 mesi).

Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi, secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse in pazienti affetti da PFIC

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune
Patologie gastrointestinali	diarrea dolore addominale ^a diarrea emorragica feci molli
Patologie epatobiliari	epatomegalia

^a Include dolore addominale superiore

Descrizione di reazioni avverse particolari

Reazioni avverse gastrointestinali

Reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate con una frequenza dell'11 % nei pazienti trattati con Bylvay. Le reazioni avverse di diarrea, dolore addominale e feci molli sono state di breve durata: la maggior parte degli eventi ha avuto una durata ≤ 5 giorni e il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 16 giorni. Tutti gli eventi segnalati erano di severità da lieve a moderata e non gravi. Due pazienti hanno manifestato una reazione avversa di diarrea clinicamente significativa definita come diarrea persistente per 21 o più giorni senza altra eziologia, di intensità severa, che ha reso necessaria l'ospedalizzazione o è stata considerata come un evento medico importante, oppure che ha presentato una disidratazione concomitante che ha reso necessario un trattamento con reidratazione orale o endovenosa e/o altro intervento terapeutico (vedere paragrafo 4.4). Nel 4 % dei pazienti è stata segnalata l'interruzione del trattamento per diarrea, mentre la sospensione di Bylvay per diarrea è stata segnalata nell'1 % dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare sintomi derivanti da un'esagerazione degli effetti farmacodinamici noti del medicinale, principalmente diarrea ed effetti gastrointestinali.

La dose massima somministrata a soggetti sani nelle sperimentazioni cliniche è stata di 10 000 μg di odevixibat in dose singola, senza alcuna conseguenza avversa.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e, se necessario, devono essere istituite misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia della bile e del fegato, altri medicinali per la terapia della bile, codice ATC: A05AX05

Meccanismo d'azione

Odevixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliari ileali (*ileal bile acid transporter*, IBAT).

Effetti farmacodinamici

Odevixibat agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone lo smaltimento attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero. L'entità della riduzione degli acidi biliari nel siero non è correlata alla PK sistemica.

Efficacia clinica

L'efficacia di Bylvay nei pazienti affetti da PFIC è stata valutata in due studi di fase 3. Lo studio 1 era uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 62 pazienti con una diagnosi confermata di PFIC di tipo 1 o di tipo 2. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a placebo, 40 o 120 µg/kg/die di odevixibat e stratificati per tipo di PFIC (1 o 2) ed età (da 6 mesi a 5 anni, da 6 a 12 anni, e da 13 a ≤ 18 anni). Sono stati esclusi i pazienti con variazioni patologiche del gene ABCB11 che prevedono l'assenza completa della proteina BSEP e quelli con ALT > 10 × ULN o bilirubina > 10 × ULN. Il 13 % dei pazienti era stato sottoposto a un precedente intervento di diversione biliare. I pazienti che completavano lo studio 1 erano idonei ad arruolarsi nello studio 2, uno studio di estensione in aperto di 72 settimane. L'endpoint primario nello studio 1 era la percentuale di pazienti con almeno il 70 % di riduzione dei valori degli acidi biliari nel siero a digiuno o che raggiungevano un valore ≤ 70 µmol/L alla settimana 24.

Un endpoint secondario era la percentuale di valutazioni positive del prurito a livello del paziente durante il periodo di trattamento di 24 settimane basate su uno strumento di esiti riferiti dall'osservatore (*observer-reported outcome*, ObsRO). Una valutazione positiva del prurito era rappresentata da un punteggio ≤ 1 o un miglioramento di almeno 1 punto dal basale. Le valutazioni del prurito sono state condotte al mattino e alla sera utilizzando una scala a 5 punti (0-4). Ulteriori endpoint secondari includevano variazioni dal basale alla fine del trattamento nella crescita, nei parametri del sonno (secondo ObsRO) e nelle ALT.

I pazienti nello studio 1 avevano un'età mediana di 3,2 anni (intervallo da 0,5 a 15,9anni); per il 50 % erano maschi e per l'84 % erano bianchi. Il 27 % dei pazienti era affetto da PFIC di tipo 1 e il 73 % da PFIC di tipo 2. Al basale, l'81 % dei pazienti era trattato con UDCA, il 66 % con rifampicina e l'89 % con UDCA e/o rifampicina. La compromissione epatica al basale secondo la classificazione di Child-Pugh era lieve nel 66 % dei pazienti e moderata nel 34 %. L'eGFR medio al basale era di 164 mL/min/1,73 m² (SD 30,6). I valori medi al basale di ALT, AST e bilirubina erano rispettivamente di 99 U/L (SD 116,8), 101 U/L (SD 69,8) e 3,2 mg/dL (SD 3,57). Il punteggio medio del prurito al basale (intervallo: 0-4) e i valori degli acidi biliari nel siero erano simili nei pazienti trattati con odevixibat (2,9 [SD 0,089] e 252,1 [SD 103,0] µmol/L, rispettivamente) e nei pazienti trattati con placebo (3,0 [SD 0,143] e 247,5 [SD 101,1] µmol/L, rispettivamente).

La tabella 4 presenta i risultati del confronto tra odevixibat e placebo dei principali risultati di efficacia nello studio 1. Questi dati sono visualizzati graficamente durante il periodo di trattamento di 24 settimane nella figura 1 (acidi biliari nel siero) e nella figura 2 (punteggi di prurito).

Tabella 4: Confronto dei principali risultati di efficacia di odevixibat rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 24 settimane in pazienti con PFIC nello studio 1

Endpoint di efficacia	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/die (N = 23)	120 µg/kg/die (N = 19)	Totale (N = 42)
Percentuale di pazienti con riduzione degli acidi biliari nel siero alla fine del trattamento				
n (%) (IC al 95 %)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Differenza in percentuale rispetto al placebo (IC al 95 %)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Valore p unilaterale ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Percentuale di valutazioni positive del prurito durante il periodo di trattamento				
Percentuale	28,74	58,31	47,69	53,51
Differenza in percentuale (SE) rispetto al placebo (IC al 95 %) ^b		28,23 (9,18) (9,83; 46,64)	21,71 (9,89) (1,87; 41,54)	24,97 (8,24) (8,45; 41,49)

^a Sulla base del test di Cochran Mantel Haenszel stratificato per tipo di PFIC. I valori p per i gruppi di dosaggio sono aggiustati per la molteplicità.

^b Sulla base delle medie dei minimi quadrati da un modello di analisi della covarianza con punteggi di prurito diurno e notturno al basale come covariate e gruppo di trattamento e fattori di stratificazione (tipo di PFIC e fascia di età) come effetti fissi.

Figura 1: Variazione media (±SE) dal basale della concentrazione degli acidi biliari nel siero (µmol/L) nel tempo

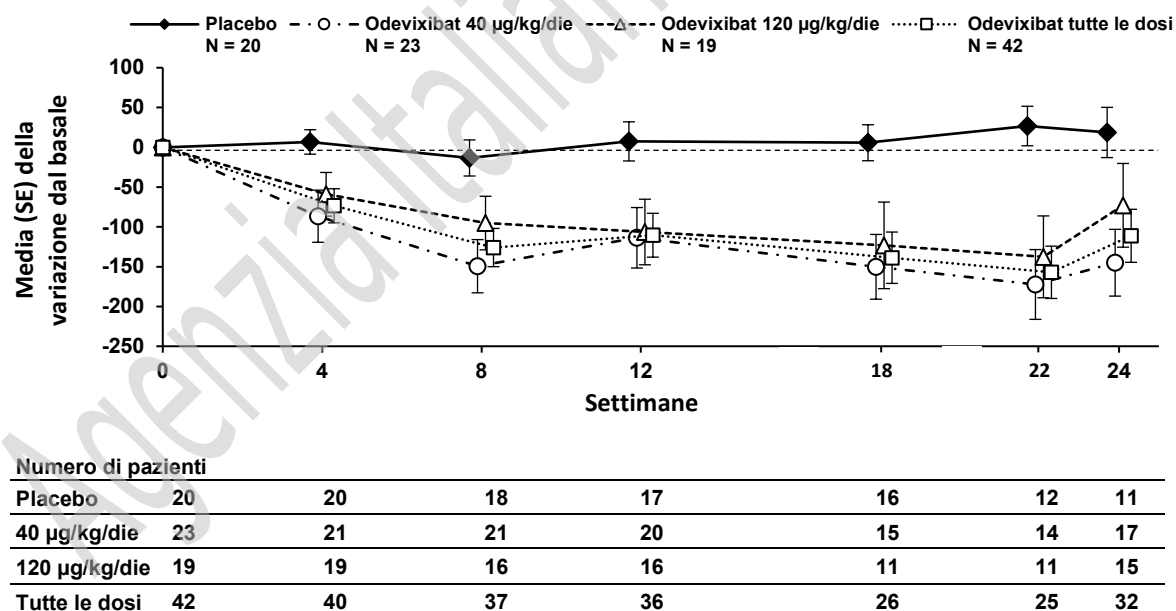
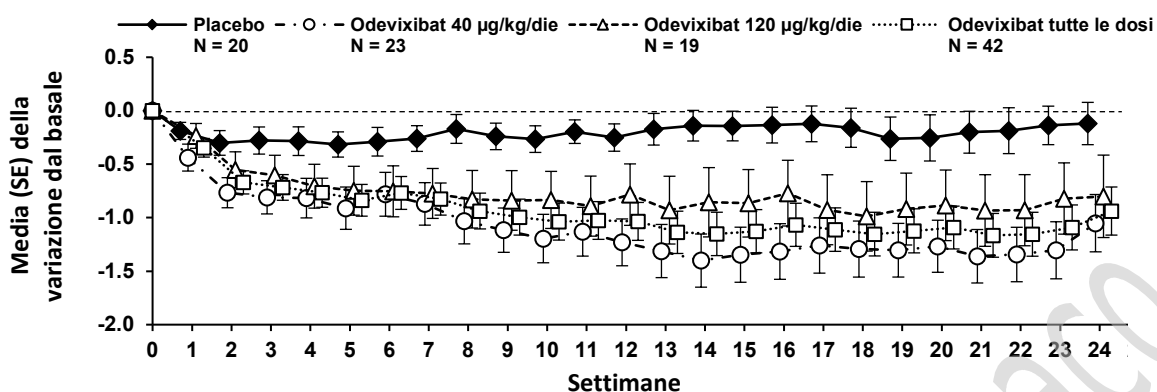


Figura 2: Variazione media (\pm SE) dal basale nel punteggio di severità del prurito nel tempo



Numero di pazienti

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/die	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/die	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
Tutte le dosi	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

In linea con i risultati relativi alla riduzione del prurito, odevixibat ha ridotto la percentuale di giorni in cui il paziente necessitava di calmanti; inoltre, i pazienti hanno avuto bisogno di aiuto per addormentarsi meno frequentemente e hanno necessitato della presenza di persone che fornissero loro assistenza durante il sonno per un numero inferiore di giorni. Il trattamento con odevixibat ha anche comportato miglioramenti rispetto al basale nei risultati delle analisi della funzionalità epatica (tabella 5). Viene anche presentato l'effetto di odevixibat sui parametri di crescita per 24 settimane.

Tabella 5: Confronto dei risultati di efficacia in termini di crescita e parametri biochimici epatici di odevixibat rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 24 settimane in pazienti con PFIC nello studio 1

Endpoint di efficacia	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/die (N = 23)	120 µg/kg/die (N = 19)	Totale (N = 42)
Alanina aminotransferasi (U/L) (media [SE])				
Basale	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Variazione alla settimana 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Differenza media rispetto al placebo (IC al 95 %) ^a		-14,8 (16,63) (-48,3; 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6; 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1; 15,4)
Aspartato aminotransferasi (U/L) (media [SE])				
Basale	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Variazione alla settimana 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bilirubina totale (µmol/L) (media [SE])				
Basale	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Variazione alla settimana 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Punteggi z dell'altezza (media [SE])				
Basale	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Variazione alla settimana 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Differenza media rispetto al placebo (IC al 95 %) ^a		0,32 (0,16) (0,00; 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18; 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05; 0,53)
Punteggi z del peso (media [SE])				
Basale	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Variazione alla settimana 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Differenza media rispetto al placebo (IC al 95 %) ^a		0,28 (0,14) (-0,01; 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22; 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08; 0,44)

^a Sulla base delle medie dei minimi quadrati di un modello misto per misure ripetute con il valore del basale come covariata e il gruppo di trattamento, la visita, l'interazione trattamento-per-visita, l'interazione trattamento-per-basale e i fattori di stratificazione (tipo di PFIC e fascia di età) come effetti fissi.

Lo studio 2 è uno spaccato intermedio dei dati di uno studio di estensione in aperto di 72 settimane in corso in pazienti affetti da PFIC trattati con Bylvay 120 µg/kg/die. I 79 pazienti (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] o PFIC6 [1 %]) trattati con 120 µg/kg/die per un massimo di 48 settimane hanno sperimentato un effetto duraturo sulla riduzione degli acidi biliari nel siero, sul miglioramento del punteggio del prurito e dei valori di ALT, AST e bilirubina totale. Dei 79 pazienti, 45 avevano valutazioni a 48 settimane o oltre di trattamento con odevixibat, di cui 13, 30, 1 e 1 pazienti affetti da PFIC1, PFIC2, PFIC3 e PFIC6, rispettivamente; 9, 21, 4 e 0 pazienti, rispettivamente, non avevano raggiunto 48 settimane di trattamento, che era ancora in corso nel momento di cut-off dei dati. Complessivamente, 7 pazienti affetti da PFIC2 avevano interrotto il trattamento con odevixibat prima delle 48 settimane. I miglioramenti dei punteggi z per l'altezza e il peso indicano una maggiore velocità di crescita e il potenziale recupero della crescita in bambini in fase di crescita.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bylvay nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 mesi; vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Odevixibat è minimamente assorbito dopo la somministrazione orale; non sono disponibili dati di biodisponibilità assoluta negli esseri umani e la biodisponibilità relativa stimata è < 1 %. Il picco della concentrazione plasmatica di odevixibat (C_{max}) viene raggiunto entro 1-5 ore. I valori di C_{max} simulati in una popolazione di pazienti pediatrici affetti da PFIC per le dosi da 40 e 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ sono di 0,211 ng/mL e 0,623 ng/mL, rispettivamente, mentre i valori di AUC erano di 2,26 ng \times h/mL e 5,99 ng \times h/mL, rispettivamente. A seguito di una dose giornaliera si registra un accumulo minimo di odevixibat.

Effetti dell’assunzione di cibo

L’esposizione sistemica di odevixibat non ne predice l’efficacia. Pertanto, non si ritiene necessaria alcuna correzione della dose per gli effetti derivanti dall’assunzione di cibo. La somministrazione concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi (800 – 1 000 calorie con circa il 50 % del contenuto calorico totale del pasto derivante da grassi) ha comportato diminuzioni di circa il 72 % e il 62 % di C_{max} e AUC₀₋₂₄, rispettivamente, rispetto alla somministrazione a digiuno. Quando odevixibat è stato cosperso su purea di mele, sono state osservate diminuzioni di circa il 39 % e il 36 % di C_{max} e AUC₀₋₂₄, rispettivamente, rispetto alla somministrazione a digiuno. Tenendo conto della mancanza di relazione PK/PD e della necessità di cospargere il contenuto della capsula di odevixibat sul cibo per i bambini più piccoli, odevixibat può essere somministrato con il cibo.

Distribuzione

Odevixibat si lega per oltre il 99 % alle proteine plasmatiche umane. I volumi di distribuzione apparenti (V/F) medi corretti per il peso corporeo nei pazienti pediatrici per i regimi di dosaggio di 40 e 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ sono rispettivamente di 40,3 e 43,7 L/kg.

Biotrasformazione

Odevixibat è minimamente metabolizzato nell’uomo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 3 000 μg di odevixibat radiomarcato in adulti sani, il recupero percentuale medio della dose somministrata era dell’82,9 % nelle feci, mentre meno dello 0,002 % è stato recuperato nelle urine. È stato determinato che più del 97 % della radioattività fecale era rappresentata da odevixibat invariato.

La clearance totale apparente media normalizzata al peso corporeo CL/F nei pazienti pediatrici per i regimi di dosaggio di 40 e 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ è rispettivamente di 26,4 e 23,0 L/kg/h, e l’emivita media è di circa 2,5 ore.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l’AUC_{0-t} aumentano all’aumentare delle dosi in modo proporzionale alla dose; tuttavia, a causa dell’elevata variabilità interindividuale di circa il 40 %, non è possibile stimare con precisione la proporzionalità della dose.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Coerentemente con il meccanismo e il sito d'azione di odevixibat nel tratto gastrointestinale, non è stata osservata alcuna relazione tra esposizione sistemica ed effetti clinici. Inoltre, non è stato possibile stabilire una relazione dose-risposta per l'intervallo di dose studiato di 10-200 µg/kg/die e i parametri farmacodinamici C4 e FGF19.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di odevixibat in base all'età, al sesso o alla razza.

Compromissione epatica

La maggior parte dei pazienti affetti da PFIC presentava un certo grado di compromissione epatica dovuta alla malattia. Il metabolismo epatico di odevixibat non è una componente importante dell'eliminazione di odevixibat. L'analisi dei dati di uno studio controllato con placebo in pazienti affetti da PFIC di tipo 1 e 2 non ha dimostrato un impatto clinicamente importante della funzione epatica lievemente compromessa (Child-Pugh A) sulla farmacocinetica di odevixibat. Anche se i valori CL/F corporei corretti per il peso erano più bassi e i valori V/F corporei corretti per il peso erano più elevati nei pazienti pediatrici affetti da PFIC con Child-Pugh B rispetto ai soggetti sani, il profilo di sicurezza era paragonabile tra i gruppi di pazienti. I pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non sono stati studiati.

Compromissione renale

Non ci sono dati clinici in pazienti con compromissione renale, ma l'impatto della compromissione renale dovrebbe essere ridotto a causa della bassa esposizione sistemica; inoltre, odevixibat non viene escreto nelle urine.

Studi *in vitro*

In studi *in vitro*, odevixibat non ha inibito i CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti, ma ha dimostrato di essere un inibitore del CYP3A4/5.

Odevixibat non inibisce i trasportatori P-gp, la proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP), il trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), il trasportatore di cationi organici (OCT2), il trasportatore di estrusione multifarmaco e tossine (MATE1 o MATE2-K).

Odevixibat non è un substrato della BCRP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Tossicità riproduttiva e per lo sviluppo

Nelle coniglie bianche neozelandesi gravide è stato osservato parto/aborto precoce in due coniglie trattate con odevixibat durante il periodo di organogenesi fetale a un multiplo di esposizione $\geq 2,3$ dell'esposizione clinica prevista (basato sull'AUC₀₋₂₄ totale di odevixibat nel plasma). In tutti i gruppi di dosaggio sono state osservate riduzioni del peso corporeo materno e del consumo di cibo (transitorie al multiplo di esposizione 1,1 della dose prevista).

A partire dal multiplo di esposizione di 1,1 dell'esposizione umana clinica (basato sull'AUC₀₋₂₄ di odevixibat nel plasma totale), in 7 feti (1,3 % di tutti i feti di fattrici esposte a odevixibat) in tutti i gruppi di dosaggio sono stati riscontrati difetti cardiovascolari (cioè diverticolo ventricolare, ventricolo piccolo e arco aortico dilatato). Tali malformazioni non sono state osservate quando

odevixibat è stato somministrato a femmine di ratto gravide. A causa dei risultati nei conigli, non può essere escluso un effetto di odevixibat sullo sviluppo cardiovascolare.

Odevixibat non ha avuto effetti sulla performance riproduttiva, sulla fertilità, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo prenatale/postnatale nei ratti al multiplo di esposizione di 133 dell'esposizione clinica prevista (basato sull' AUC_{0-24} totale di odevixibat nel plasma), compresi gli animali giovani (multiplo di esposizione di 63 dell'esposizione umana prevista).

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di odevixibat nel latte animale.

La presenza di odevixibat nel latte materno non è stata misurata negli studi sugli animali.

L'esposizione è stata dimostrata nei cuccioli delle madri in allattamento nello studio di tossicità per lo sviluppo pre- e postnatale con i ratti (3,2-52,1 % della concentrazione plasmatica di odevixibat delle madri in allattamento). È quindi possibile che odevixibat sia presente nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa Ph.Eur

Involucro della capsula

Bylway 200 µg e 600 µg capsule rigide

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Bylway 400 µg e 1 200 µg capsule rigide

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro da stampa

Gommalacca Ph.Eur
Glicole propilenico
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene antimanomissione e a prova di bambino.

Confezione: 30 capsule rigide

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito (Irlanda del Nord)

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche,

il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di verificare se il trattamento con odexivibat ritardi la diversione biliare chirurgica e/o il trapianto di fegato, mediante un confronto con i pazienti affetti da colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) non trattati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato su dati tratti da un registro di patologia dei pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da PFIC, secondo un protocollo concordato.	Le relazioni intermedie annuali devono essere presentate assieme alle revisioni annuali.

Agenzia Italiana del Farmaco