

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Билвей, 200 мкг, капсулы.

Билвей, 400 мкг, капсулы.

Билвей, 600 мкг, капсулы.

Билвей, 1200 мкг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: одефиксibat.

Билвей, 200 мкг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мкг одефиксibата (в виде одефиксibата сесквигидрата).

Билвей, 400 мкг, капсулы

Каждая капсула содержит 400 мкг одефиксibата (в виде одефиксibата сесквигидрата).

Билвей, 600 мкг, капсулы

Каждая капсула содержит 600 мкг одефиксibата (в виде одефиксibата сесквигидрата).

Билвей, 1200 мкг, капсулы

Каждая капсула содержит 1200 мкг одефиксibата (в виде одефиксibата сесквигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Билвей, 200 мкг, капсулы

Капсулы размера 0 с белым непрозрачным корпусом и непрозрачной крышечкой светло-желтого цвета с нанесенным черными чернилами идентификационным кодом «A200», содержащие гранулы от белого до почти белого цвета.

Билвей, 400 мкг, капсулы

Капсулы размера 3 с белым непрозрачным корпусом и непрозрачной крышечкой коричневато-оранжевого цвета с нанесенным черными чернилами идентификационным кодом «A400», содержащие гранулы от белого до почти белого цвета.

Билвей, 600 мкг, капсулы

Капсулы размера 0 с непрозрачным корпусом светло-желтого цвета и непрозрачной крышечкой светло-желтого цвета, с нанесенным черными чернилами идентификационным кодом «A600», содержащие гранулы от белого до почти белого цвета.

Билвей, 1200 мкг, капсулы

Капсулы размера 3 с непрозрачным корпусом коричневато-оранжевого цвета и непрозрачной крышечкой коричневато-оранжевого цвета, с нанесенным черными чернилами идентификационным кодом «A1200», содержащие гранулы от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Билвей показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 месяцев или старше:

- для лечения прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВХ).
- для лечения холестатического зуда при синдроме Алажилия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию следует назначать под контролем врача, имеющего опыт ведения пациентов с ПСВХ и синдромом Алажилия.

Режим дозирования

Для достижения рекомендуемой дозы можно комбинировать капсулы препарата Билвей разной дозировки.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Рекомендуемая доза одевиксбата составляет 40 мкг/кг один раз в сутки.

В Таблице 1 приведены дозировка и количество капсул, которые следует принимать ежедневно в зависимости от массы тела, для достижения дозы около 40 мкг/кг/сут.

Таблица 1. Количество капсул препарата Билвей, необходимое для достижения номинальной дозы 40 мкг/кг/сут

Масса тела (кг)	Количество капсул по 200 мкг		Количество капсул по 400 мкг
4 до < 7,5	1	или	—
7,5 до < 12,5	2	или	1
12,5 до < 17,5	3	или	—
17,5 до < 25,5	4	или	2
25,5 до < 35,5	6	или	3
35,5 до < 45,5	8	или	4
45,5 до < 55,5	10	или	5
≥ 55,5	12	или	6

Дозировка/количество капсул (выделено жирным шрифтом) рекомендуется исходя из прогнозируемого удобства приема.

Увеличение дозы

У некоторых пациентов после начала терапии одевиксбатом уменьшение зуда и снижение уровня желчных кислот в сыворотке крови может происходить постепенно. Если адекватный клинический ответ не был достигнут после 3 месяцев непрерывной терапии, доза может быть увеличена до 120 мкг/кг/сут (см. раздел 4.4.).

В Таблице 2 приведены дозировка и количество капсул, которые следует принимать ежедневно в зависимости от массы тела, для достижения дозы около 120 мкг/кг/сут. При этом максимальная суточная доза составляет 7200 мкг/сут.

Таблица 2. Количество капсул препарата Билвей, необходимое для достижения номинальной дозы 120 мкг/кг/сут

Масса тела (кг)	Количество капсул по 600 мкг		Количество капсул по 1200 мкг
4 до < 7,5	1	или	—
7,5 до < 12,5	2	или	1
12,5 до < 17,5	3	или	—
17,5 до < 25,5	4	или	2

25,5 до < 35,5	6	или	3
35,5 до < 45,5	8	или	4
45,5 до < 55,5	10	или	5
≥ 55,5	12	или	6

Дозировка/количество капсул (выделено жирным шрифтом) рекомендуется исходя из прогнозируемого удобства приема.

Синдром Алажилия

Рекомендуемая доза одевиксбата составляет 120 мкг/кг один раз в сутки.

В Таблице 2 приведены дозировка и количество капсул, которые следует принимать ежедневно в зависимости от массы тела, для достижения дозы около 120 мкг/кг/сут. При этом максимальная суточная доза составляет 7200 мкг/сут.

Уменьшение дозы

При возникновении проблем с переносимостью при отсутствии других причин может рекомендоваться снижение дозы до 40 мкг/кг/сут. Как только проблемы с переносимостью стабилизируются, увеличьте дозу до 120 мкг/кг/сут.

Продолжительность терапии

Альтернативное лечение может назначаться пациентам, для которых не может быть установлена клиническая польза от лечения после 6 месяцев непрерывного ежедневного лечения одевиксбатом.

Пропуск приема препарата

Пациентов следует инструктировать о том, что в случае пропуска приема препарата Билвей пропущенную дозу необходимо принять как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Отсутствуют доступные клинические данные о применении одевиксбата у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести или терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в гемодиализе (см. раздел 5.2.). Однако ввиду минимальной концентрации препарата в плазме и незначительной почечной экскреции коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Применение одевиксбата недостаточно изучено у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс C по классификации Чайлд-Пью). С учетом минимальной абсорбции коррекция дозы не требуется, однако при назначении одевиксбата этим пациентам может потребоваться дополнительный мониторинг для выявления нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Дети

Дети в возрасте до 6 месяцев

Безопасность и эффективность одевиксбата у детей в возрасте до 6 месяцев не установлены.

Способ применения

Препарат Билвей предназначен для приема внутрь. Препарат следует принимать утром, независимо от приема пищи (см. раздел 5.2.).

Капсулы большего размера с дозировкой 200 мкг и 600 мкг предназначены для вскрытия и смешивания содержимого с пищей или жидкостью, но их можно проглатывать целиком.

Капсулы меньшего размера с дозировкой 400 мкг и 1200 мкг предназначены для проглатывания целиком, но их можно вскрывать и смешивать содержимое с пищей или жидкостью.

Если капсулу необходимо проглатывать целиком, ее следует принимать, запивая стаканом воды.

Прием с мягкой пищей

Перед вскрытием капсул и их добавлением в мягкую пищу пациенту следует ознакомиться с пошаговой инструкцией по применению:

- положите в посуду для смешивания небольшое количество (30 мл/2 столовые ложки) мягкой пищи (йогурт, яблочное пюре, овсяная каша, банановое пюре, морковное пюре, шоколадный или рисовый пудинг). Пища должна быть комнатной температуры или ниже.
- возьмите капсулу горизонтально за оба конца, потяните в противоположные стороны и раскройте ее, чтобы высыпать гранулы в посуду с мягкой пищей. Осторожно постучите по капсуле, чтобы убедиться, что все гранулы высыпались наружу.
- повторите предыдущий шаг, если для приема требуется более одной капсулы.
- аккуратно перемешайте ложкой гранулы с мягкой пищей.
- примите всю дозу сразу после смешивания. Не храните смесь для дальнейшего использования.
- выпейте стакан воды после приема дозы.
- утилизируйте все пустые оболочки капсул.

Прием в жидком виде (требуется использование мерного шприца для приема внутрь)

Перед вскрытием капсул и их добавлением в жидкость лицу, осуществляющему уход за пациентом, следует ознакомиться с пошаговой инструкцией по применению:

- возьмите капсулу горизонтально за оба конца, потяните в противоположные стороны и раскройте ее, чтобы высыпать гранулы в посуду для смешивания. Осторожно постучите по капсуле, чтобы убедиться, что все гранулы высыпались наружу.
- повторите предыдущий шаг, если для приема требуется более одной капсулы.
- добавьте в посуду для смешивания 1 чайную ложку (5 мл) жидкости, соответствующей возрасту (например, грудного молока, молочной смеси или воды). Оставьте гранулы в жидкости примерно на 5 минут, чтобы они полностью пропитались (гранулы не растворяются).
- через 5 минут полностью опустите кончик мерного шприца в посуду для смешивания. Медленно потяните поршень шприца вверх, чтобы набрать смесь жидкости и гранул в шприц. Слегка надавите на поршень вниз, чтобы вытолкнуть смесь жидкости и гранул обратно в посуду для смешивания. Повторите это 2–3 раза, чтобы обеспечить полное смешивание гранул с жидкостью (гранулы не растворяются).
- наберите все содержимое в шприц, потянув за поршень на конце шприца.
- поместите кончик шприца в передний отдел полости рта ребенка между языком и внутренней стороной щеки, а затем осторожно надавите на поршень вниз, чтобы ввести смесь жидкости и гранул. Не впрыскивайте содержимое шприца в горло ребенка, так как это может вызвать рвотные позывы или удушье.
- если в посуде для смешивания осталась смесь жидкости и гранул, повторяйте предыдущий шаг до тех пор, пока не будет введена вся доза. Не храните смесь для дальнейшего использования.
- после введения дозы дайте ребенку грудное молоко, молочную смесь или другую жидкость, соответствующую возрасту.
- утилизируйте все пустые оболочки капсул.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Механизм действия одевиксибата требует сохраненной энтерогепатической циркуляции желчных кислот и транспорта желчных солей в желчные каналы. Заболевания, лекарственные препараты или хирургические вмешательства, которые нарушают моторику желудочно-кишечного тракта или энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, в том числе транспорт желчных солей в желчные каналы, потенциально могут снизить эффективность одевиксибата. По этой причине, например, пациенты с ПСВХ типа 2, у которых полностью отсутствует или не функционирует белок, известный как экспортирующая помпа желчных солей (BSEP) (т. е. пациенты с ПСВХ типа 2 и BSEP подтипа 3), не будут отвечать на терапию одевиксибатом.

Печень

У пациентов, принимавших одевиксибат, отмечалось повышение уровня печеночных ферментов и билирубина. Пациентам рекомендуется оценка функциональных тестов печени до начала лечения препаратом Билвей вместе с мониторингом в соответствии со стандартной практикой лечения.

У пациентов с повышением показателей функциональных тестов печени и тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) следует рассмотреть возможность более частого мониторинга.

Диарея

Частой нежелательной реакцией при приеме одевиксибата является диарея, которая может привести к обезвоживанию организма. Пациенты должны находиться под наблюдением врача для обеспечения адекватного восполнения потери жидкости во время эпизодов диареи (см. раздел 4.8.). При постоянной диарее может потребоваться прерывание или прекращение лечения.

Абсорбция жирорастворимых витаминов (ЖРВ)

До начала терапии препаратом Билвей у всех пациентов рекомендуется оценить уровень жирорастворимых витаминов (витамины А, D и E) и международное нормализованное отношение (МНО) и далее контролировать их в соответствии со стандартной клинической практикой. При диагностировании дефицита ЖРВ следует назначить дополнительную терапию.

Липофильные лекарственные препараты

Терапия одевиксибатом может повлиять на всасывание жирорастворимых лекарственных препаратов, включая липофильные оральные контрацептивы (см. разделы 4.5. и 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, опосредованные лекарственными транспортерами

Одевиксибат является субстратом для эффлюксного транспортера Р-гликопротеина (Р-рр). У взрослых здоровых добровольцев одновременное применение сильного ингибитора Р-рр итраконазола приводило к увеличению плазменной концентрации одевиксибата при однократном приеме в дозе 7200 мкг примерно на 50–60%. Это увеличение не считается

клинически значимым. Других потенциально значимых взаимодействий, опосредованных лекарственными транспортерами, не выявлено *in vitro* (см. раздел 5.2.).

Взаимодействия, опосредованные цитохромом P450 (CYP)

In vitro одевиксibat не индуцировал изоферменты CYP (см. раздел 5.2.).

В исследованиях *in vitro* было показано, что одевиксibat является ингибитором CYP3A4/5 (см. раздел 5.2.).

У взрослых здоровых добровольцев одновременное применение одевиксibата приводило к уменьшению площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) мидазолама (субстрат CYP3A4), принимаемого внутрь, на 30% и плазменной концентрации 1-ОН-мидазолама менее чем на 20%, что не считается клинически значимым.

Исследования взаимодействия с урсодезоксихолевой кислотой и рифампицином не проводились.

В исследовании взаимодействия с липофильным комбинированным пероральным контрацептивом, содержащим этинилэстрадиол (EE) (0,03 мг) и левоноргестрел (LVN) (0,15 мг), проведенном у взрослых здоровых женщин, одновременное применение одевиксibата не оказало влияния на AUC LVN и снизило AUC EE на 17%, что не является клинически значимым. Исследования взаимодействия с другими липофильными лекарственными средствами не проводились, поэтому нельзя исключить влияние на всасывание других жирорастворимых лекарственных средств, включая липофильные оральные контрацептивы.

В клинических исследованиях у некоторых пациентов, принимавших одевиксibat, наблюдалось снижение уровня жирорастворимых витаминов. Необходимо контролировать уровень жирорастворимых витаминов (см. раздел 4.4.).

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий у детей не проводились. Различий между взрослой и педиатрической популяциями не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Билвей.

Беременность

Данные о применении одевиксibата у беременных женщин ограничены или отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.). Препарат Билвей не рекомендуется применять во время беременности и назначать женщинам с детородным потенциалом, которые не используют надежные методы контрацепции.

Лактация

Сведения о проникновении одевиксibата и/или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Данных о проникновении одевиксibата в грудное молоко животных недостаточно (см. раздел 5.3.).

Не исключен риск для новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Билвей, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Билвей на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния на фертильность или репродуктивную функцию (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Билвей не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

ПСВХ

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была диарея.

Другие зарегистрированные нежелательные реакции включали рвоту и боль в желудке, легкое или умеренное повышение показателей функциональных тестов печени и снижение уровня витаминов D и E.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В Таблице 3 перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с ПСВХ в возрасте от 4 месяцев до 25 лет (медиана 3 года 7 месяцев).

Таблица 3. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Билвей у пациентов с ПСВХ

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Дефицит витамина D
	Часто	Дефицит витамина E
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея ^a , рвота, боль в животе ^b
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня билирубина в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы
	Часто	Гепатомегалия, повышение активности аспартатаминотрансферазы

^a На основе комбинированной частоты диареи, геморрагической диареи и мягкого стула.

^b Включая боль в верхней части и нижней части живота

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения метаболизма и питания

В связи со снижением выброса желчных кислот в кишечник и мальабсорбцией у пациентов с ПСВХ наблюдается риск дефицита жирорастворимых витаминов (см. раздел 4.4). Снижение уровня витаминов наблюдалось при длительной терапии одевиксibatом; у большинства таких пациентов наблюдался ответ на адекватное назначение витаминных добавок. В целом, лишь у немногих пациентов наблюдался дефицит жирорастворимых витаминов, рефрактерный к назначению добавок. Эти явления были легкой интенсивности и не требовали отмены одевиксибата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией со стороны желудочно-кишечного тракта была диарея. Нежелательные лекарственные реакции в виде диареи, геморрагической диареи, боли в животе и мягкого стула были кратковременными, продолжительность большинства явлений составляла ≤ 5 дней. В большинстве случаев среднее время до первого проявления диареи составляло 16 дней. Все нежелательные реакции диареи были легкой или средней степени интенсивности и несерьезными. В целом, они не требовали ограничения дозы и лечения (см. раздел 4.4). Степень тяжести реакции у одного пациента потребовала терапевтического вмешательства, у другого пациента состояние сочеталось с обезвоживанием, требующим госпитализации (см. раздел 4.4).

Другие часто регистрируемые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта включали рвоту и боль в животе (в том числе боль в верхней и нижней части живота). Все они были несерьезными, легкой или средней степени тяжести и, как правило, не требовали ограничения дозы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны печени были повышение уровня билирубина в крови, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ). Большинство из них были легкой или средней степени тяжести. У пациентов с ПСВХ, получавших одевиксibat, наблюдались перерывы в лечении по причине повышения показателей функциональных проб печени. Большинство колебаний показателей АЛТ, АСТ и билирубина считались связанными с основным заболеванием, а также с периодическими сопутствующими вирусными или инфекционными заболеваниями, которые часто встречаются в этом возрасте, поэтому рекомендуется проводить мониторинг показателей функциональных проб печени (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении

В ходе пострегистрационных исследований наиболее часто сообщалось о побочных реакциях, связанных с желудочно-кишечными расстройствами. Данных недостаточно для оценки распространенности в популяции с ПСВХ.

Синдром Алажилля

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была диарея. Другие зарегистрированные нежелательные реакции включали рвоту и боль в желудке, легкое или умеренное повышение показателей функциональных проб печени и снижение уровня витаминов D и E.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В Таблице 4 перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с синдромом Алажилля в возрасте до 16 лет (медиана 5,7 лет).

Таблица 4. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Билвей у пациентов с синдромом Алажилля

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Дефицит витамина D
	Часто	Дефицит витамина E
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, боль в животе ^a
	Часто	рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	гепатомегалия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня билирубина в крови

^a Включая боль в верхней части живота

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения метаболизма и питания

В связи со снижением выброса желчных кислот в кишечник и риском мальабсорбции дети с синдромом Алажилля и хроническим холестазом имеют риск дефицита жирорастворимых витаминов даже при приеме добавок (см. раздел 4.4). Снижение уровня витаминов отмечалось при длительном лечении одевиксibatом; у большинства таких пациентов наблюдался ответ на адекватное назначение витаминных добавок. В целом, лишь у немногих пациентов отмечался дефицит жирорастворимых витаминов, рефрактерный к назначению добавок. Эти явления были легкими и не привели к прерыванию терапии или отмене одевиксибата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто регистрируемой нежелательной лекарственной реакцией была диарея, в основном легкой или средней степени тяжести, несерьезная. Небольшому числу пациентов потребовалось прерывание лечения и регидратация из-за диареи (см. раздел 4.4). Другие зарегистрированные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта включали боль в животе и рвоту легкой или средней степени тяжести, которые в большинстве случаев имели ограниченную продолжительность.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны печени были повышение уровня билирубина в крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы (АЛТ, АСТ и ГГТ). Большинство этих изменений были легкими по степени тяжести и несерьезными, и их повышение не свидетельствовало о лекарственном поражении печени. Повышение уровня печеночных ферментов и билирубина наблюдалось в связи с гепатофизиологическими механизмами синдрома Алажилля, поэтому рекомендуется проводить мониторинг показателей функциональных проб печени (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке могут возникнуть симптомы, обусловленные усилением известных фармакодинамических эффектов препарата, в основном диарея и другие желудочно-кишечные нарушения.

В клинических исследованиях максимальная доза одевиксибата, принятая здоровыми добровольцами, составила 10000 мкг однократно. Ее прием не сопровождался какими-либо нежелательными реакциями.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение и при необходимости поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей; средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей; другие средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей.

Код АТХ: A05AX05.

Механизм действия

Одевиксibat является обратимым сильным селективным ингибитором транспортера желчных кислот в подвздошной кишке (IBAT).

Фармакодинамические эффекты

Одевиксibat действует локально в дистальном отделе подвздошной кишки, снижая обратный захват желчных кислот и увеличивая клиренс их через толстую кишку, что приводит к уменьшению концентрации желчных кислот в сыворотке крови. Степень уменьшения концентрации желчных кислот в сыворотке крови не коррелирует с системной экспозицией одевиксибата.

Клиническая эффективность и безопасность

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Эффективность препарата Билвей у пациентов с ПСВХ оценивали в двух исследованиях III фазы. Исследование PFIC 1 (исследование A4250-005) представляло собой 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 62 пациента с подтвержденным диагнозом ПСВХ типа 1 или 2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу плацебо или группу одевиксибата в дозе 40 или 120 мкг/кг/сут и стратифицированы по типу ПСВХ (1 или 2) и возрасту (от 6 месяцев до 5 лет, от 6 до 12 лет и от 13 до ≤ 18 лет). Пациенты с патологическими вариациями гена

АВСВ11, прогнозирующими полное отсутствие белка BSEP, и пациенты с уровнем АЛТ $> 10 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) или уровнем общего билирубина $> 10 \times$ ВГН были исключены из исследования. У 13% пациентов ранее проведена операция для отведения желчи. Пациенты, завершившие исследование PFIC 1, соответствовали критериям включения в исследование PFIC 2 (исследование A4250-008, 72-недельное открытое расширенное исследование). Всего в исследование 2 было включено 116 пациентов, в том числе 37 пациентов, получавших одевиксibat в исследовании 1, и 79 пациентов, ранее не получавших лечение. Результаты были проанализированы для исследования 1 и объединены для исследований 1 и 2, что составило 96 недель лечения у пациентов, завершивших терапию одевиксibatом в обоих исследованиях.

Первичной конечной точкой в исследовании PFIC 1 и исследовании 2 была доля пациентов, у которых уровень желчных кислот в сыворотке крови натошак снизился не менее чем на 70% или составлял ≤ 70 мкмоль/л на 24-й неделе.

Вторичной конечной точкой была доля пациентов с клинически значимым уменьшением кожного зуда в течение 24-недельного периода лечения, основанных на результатах, сообщаемых наблюдателем (ObsRO). Уменьшение кожного зуда считали в виде оценки ≤ 1 или снижения оценки по крайней мере на 1 балл по сравнению с исходным уровнем. Оценку тяжести кожного зуда проводили утром и вечером по 5-балльной шкале (диапазон: 0–4). Дополнительные вторичные конечные точки включали изменения от исходного уровня к концу лечения в росте, параметрах сна (по ObsRO) и уровне АЛТ.

Медиана (диапазон) возраста пациентов в исследовании PFIC 1 составила 3,2 (от 0,5 до 15,9) года; 50% пациентов были мужчинами и 84% – европеоидной расы. У 27% пациентов был ПСВХ типа 1, а у 73% – ПСВХ типа 2. Исходно 81% пациентов получал урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), 66% – рифампицин и 89% – УДХК и/или рифампицин. Исходная степень тяжести нарушения функции печени по классификации Чайлд-Пью была легкой у 66% и средней у 34% пациентов. Исходное среднее значение (SD) расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) составило 164 (30,6) мл/мин/1,73 м². Исходное среднее значение (SD) АЛТ, АСТ и общего билирубина составили 99 (116,8) Ед/л, 101 (69,8) Ед/л и 3,2 (3,57) мг/дл соответственно. Исходное среднее значение (SD) тяжести кожного зуда (по 5-балльной шкале от 0 до 4) и исходное среднее значение (SD) уровня желчных кислот в сыворотке крови были одинаковыми у пациентов, получавших одевиксibat (2,9 [0,089] балла и 252,1 [103,0] мкмоль/л соответственно), и у пациентов, получавших плацебо (3,0 [0,143] балла и 247,5 [101,1] мкмоль/л соответственно). Демографические и исходные характеристики объединенной популяции фазы 3 в целом соответствовали популяции исследования A4250-005. У 36 (30%) пациентов был ПСВХ типа 1, у 70 (58%) — ПСВХ типа 2; у 7 (6%) — ПСВХ типа 3, у 4 (3%) — эпизодическая форма ПСВХ и у 2 (2%) — ПСВХ типов 4 и 6.

В Таблице 5 обобщены результаты сравнения основных показателей эффективности в исследовании PFIC 1 между одевиксibatом и плацебо. Эти данные представлены в графическом виде за 24-недельный период лечения на Рисунке 1 (уровень желчных кислот в сыворотке крови) и Рисунке 2 (оценка тяжести кожного зуда).

Таблица 5. Сравнение основных результатов эффективности одевиксибата по сравнению с плацебо в течение 24-недельного периода лечения (исследование PFIC 1)

Конечная точка оценки эффективности	Плацебо (N = 20)	Одевиксibat		
		40 мг/кг/сут (N = 23)	120 мг/кг/сут (N = 19)	Всего (N = 42)
Доля пациентов со снижением уровня желчных кислот в сыворотке крови к концу лечения (ответившие на лечение ^a)				
n (%) (95% ДИ)	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)
Разница в долях пациентов по		0.44	0.21	0.33

сравнению с плацебо (95% ДИ)		(0,22, 0,66)	(0,02, 0,46)	(0,09, 0,50)
Одностороннее значение p^b		0,0015	0,0174	0,0015
Доля пациентов с клинически значимым уменьшением кожного зуда				
Доля	28,74	58,31	47,69	53,51
Разница в долях пациентов (SE) по сравнению с плацебо (95% ДИ) ^c		28,23 (9,18) (9,83, 46,64)	21,71 (9,89) (1,87, 41,54)	24,97 (8,24) (8,45, 41,49)

ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка среднего.

^a Ответившие на лечение определялись как пациенты, у которых концентрация желчных кислот в сыворотке крови снизилась как минимум на 70% от исходного значения или достигла уровня ≤ 70 мкмоль/л.

^b По данным теста Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного по типу ПСВХ. Значения p для дозовых групп скорректированы для множественных сравнений.

^c По результатам анализа ковариационной модели с исходными показателями тяжести кожного зуда в дневное и ночное время в качестве ковариат, а также группы лечения и стратификационных факторов (тип ПСВХ и возрастная категория) в качестве фиксированных эффектов.

Количество пациентов							
Плацебо	20	20	18	17	16	12	11
40 мкг/кг/сут	23	21	21	20	15	14	17
120 мкг/кг/сут	19	19	16	16	11	11	15
Все дозы	42	40	37	36	26	25	32

Рисунок 1. Среднее ($\pm$ SE) изменение концентрации желчных кислот в сыворотке крови (мкмоль/л) по сравнению с исходным уровнем с течением времени (исследование PFIC 1)

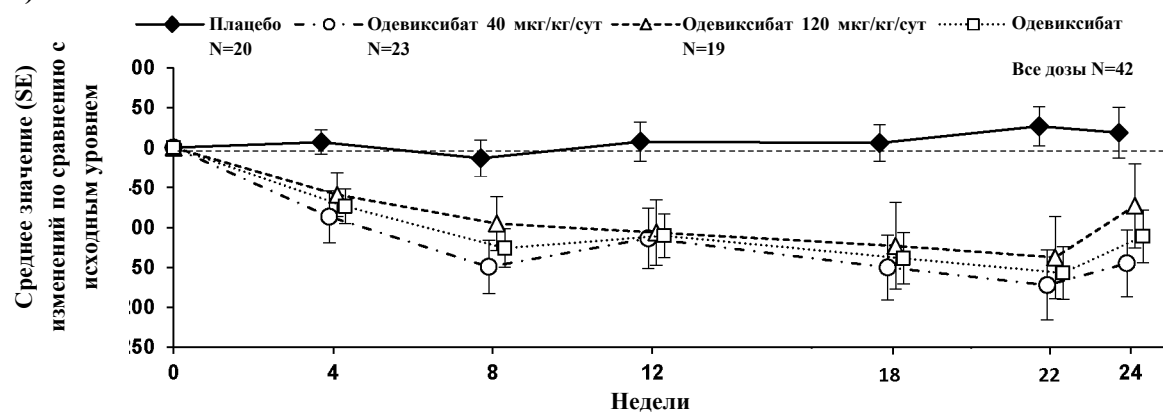
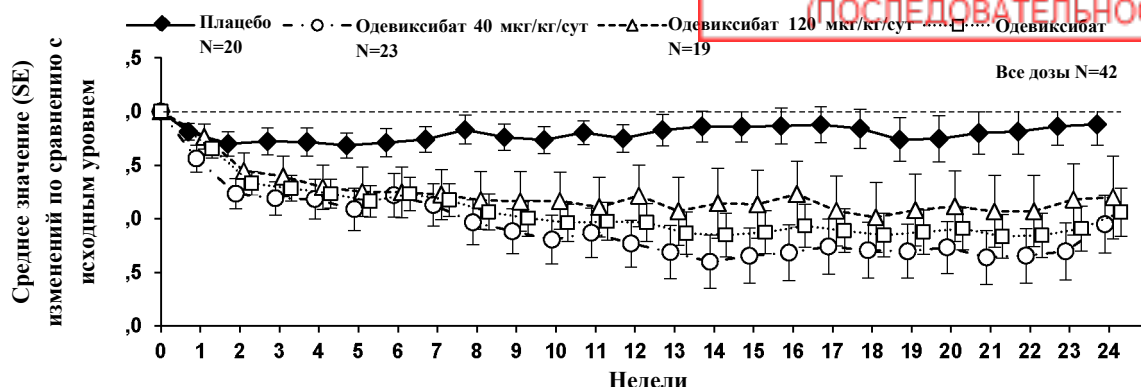


Рисунок 2. Среднее ($\pm$ SE) изменение по сравнению с исходным уровнем оценки тяжести кожного зуда (расчесывания кожи) с течением времени (исследование PFIC 1)



Количество пациентов

Плацебо	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 мкг/кг/сут	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 мкг/кг/сут	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
Все дозы	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

В дополнение к результатам по уменьшению кожного зуда (расчесывания кожи), одевиксibat уменьшал процент дней, когда пациенту требовалось успокаивающее средство, чтобы заснуть, когда ребенок испытывал трудности при засыпании или когда он спал вместе с лицом, осуществляющим уход за пациентом. Лечение одевиксibatом также привело к улучшению лабораторных показателей функции печени по сравнению с исходным уровнем (Таблица 6). Также представлено влияние одевиксibatа на показатели роста в течение 24 недель.

Таблица 6. Сравнение результатов эффективности одевиксibatа в отношении роста и лабораторных показателей функции печени по сравнению с плацебо в течение 24-недельного периода лечения (исследование PFIC 1)

Конечная точка оценки эффективности	Плацебо (N = 20)	Одевиксibat		
		40 мкг/кг/сут (N = 23)	120 мкг/кг/сут (N = 19)	Всего (N = 42)
АЛТ (Ед/л) (среднее [SE])				
Исходный уровень	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Изменение к неделе 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Разность средних по сравнению с плацебо (95% ДИ) ^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)
АСТ (Ед/л) (среднее [SE])				
Исходный уровень	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Изменение к неделе 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Общий билирубин (мкмоль/л) (среднее [SE])				
Исходный уровень	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Изменение к неделе 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Стандартный подсчет отклонений роста (Z-подсчет)(среднее [SE])				
Исходный уровень	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Изменение к неделе 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Разница средних по сравнению с плацебо (95% ДИ) ^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)
Стандартный подсчет отклонений массы тела (Z-подсчет) (среднее [SE])				
Исходный уровень	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)

Изменение к неделе 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Разница средних по сравнению с плацебо (95% ДИ) ^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)

ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка среднего.

^a На основании средних значений, полученных методом наименьших квадратов, из модели со смешанными эффектами для повторных измерений с показателями на исходном уровне в качестве ковариат, а также видом лечения, визитами, взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, взаимодействием с эффектом фактора лечения в зависимости от исходного уровня показателя и факторами стратификации (тип ПСВХ и возрастная категория) в качестве фиксированных эффектов.

В объединенном анализе фазы 3 медиана продолжительности воздействия у 121 пациента, получившего как минимум одну дозу одевиксбата, составила 102,0 недели. 87 (72%) из 121 пациента получали терапию одевиксбатом в течение ≥ 72 недель.

На 24-й неделе у 36% пациентов наблюдался ответ на терапию со стороны желчных кислот в сыворотке (N=112); этот эффект сохранялся на 72-й неделе, когда ответ на терапию со стороны желчных кислот в сыворотке отмечался у 44% пациентов (N=85). Показатели зуда стабильно улучшились на 63,5% на 24-й неделе (N=102) и на 72,3% на 72-й неделе (N=76).

Частота ответа на лечение со стороны желчных кислот в сыворотке крови на 72-й неделе у пациентов с ПСВХ типа 1 составила 25% (7 из 28 пациентов), у пациентов с ПСВХ типа 2 – 49% (22 из 45), а у пациентов с другими типами ПСВХ – 67% (8 из 12). Положительная оценка зуда в течение 72 недель была схожей у пациентов с ПСВХ типа 1 (n=24) и ПСВХ типа 2 (n=43), частота ответа составила 69% и 70% соответственно. В подгруппе пациентов с другими типами ПСВХ (ПСВХ типа 3, 4, 6 и эпизодический ПСВХ, n=9) ответ был получен у 91% пациентов.

Средние (СО) изменения АЛТ, АСТ и общего билирубина относительно исходного уровня на 72-й неделе в объединенной группе фазы 3 составили -25,88 (119,18) Е/л (n=78), -9,38 (69,279) Е/л (n=79) и -25,65 (120,708) мкмоль/л (1,50 мг/дл) (n=79) соответственно. Результаты оценки ГГТ варьировались. Последовательное и существенное улучшение роста наблюдалось во время более длительного лечения одевиксбатом. Средние z-оценки роста и массы тела улучшились до -1,26 и -0,75 на 72-й неделе соответственно, что представляет средние (СО) изменения 0,44 (0,705) (n=76) и 0,42 (0,762) (n=77) соответственно.

Синдром Алажилия

Эффективность препарата Билвей у пациентов с синдромом Алажилия оценивали в двух исследованиях III фазы. Исследование ALGS 1 (исследование A4250-012) представляло собой 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 52 пациента с подтвержденным диагнозом синдрома Алажилия. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу одевиксбата в дозе 120 мкг/кг/сут или плацебо и стратифицированы по возрасту при рандомизации (< 10 лет и от ≥ 10 до < 18 лет). Пациенты с уровнем АЛТ $> 10 \times$ ВГН или уровнем общего билирубина $> 15 \times$ ВГН на скрининге были исключены из исследования ALGS 1. Пациенты, завершившие исследование ALGS 1, соответствовали критериям включения в исследование ALGS 2 (исследование A4250-015, 72-недельное открытое расширенное исследование). Результаты были проанализированы для исследования 1 и объединены для исследований 1 и 2, что составляет 96 недель лечения пациентов, завершивших терапию одевиксбатом в обоих исследованиях.

Первичной конечной точкой в исследовании ALGS 1 было изменение оценки тяжести кожного зуда (расчесывания кожи) от исходного уровня до 6 месяца (недели 21–24) на основании наихудшего показателя кожного зуда с использованием инструмента ObsRO. Оценку тяжести кожного зуда проводили утром и вечером по 5-балльной шкале (диапазон: 0–4).

Основной вторичной конечной точкой было изменение уровня желчных кислот в сыворотке крови от исходного до среднего значения на 20-й и 24-й неделях. Дополнительные вторичные конечные точки включали изменение параметров сна по сравнению с исходным уровнем до окончания лечения (оценивалось по 5-балльной шкале (0–4)), концентрацию общего холестерина и клиническую оценку ксантом.

Медиана (диапазон) возраста пациентов в исследовании ALGS 1 составила 5,45 (от 0,5 до 15,5) лет; 51,9% пациентов были мужчинами и 82,7% – европеоидной расы. У 92,3% пациентов была мутация JAG1, а у 7,7% – мутация NOTCH2. Исходно 98,1% пациентов получали сопутствующее лечение противозудными препаратами, включая УДХК (88,5%). В целом, 51 (98,1%) из 52 пациентов имели нарушение функции печени средней степени тяжести, 1 (1,9%) (группа плацебо) – нарушение функции печени тяжелой степени тяжести по классификации Чайлд-Пью. Исходное среднее значение (SD) pСКФ составило 158,65 (51,437) мл/мин/1,73 м². Исходное среднее значение (SD) АЛТ, АСТ и общего билирубина составили 173,7 (84,48) Ед/л, 167,0 (83,22) Ед/л и 55,14 (47,911) мкмоль/л соответственно. Исходное среднее значение (SD) тяжести кожного зуда (по 5-балльной шкале от 0 до 4) и исходное среднее значение (SD) уровня желчных кислот в сыворотке крови были одинаковыми у пациентов, получавших одевиксibat (2,8 [0,520] балла и 237,4 [114,88] мкмоль/л соответственно), и у пациентов, получавших плацебо (3,01 [0,636] балла и 246,1 [120,53] мкмоль/л соответственно).

В Таблице 7 представлены результаты изменения среднего балла кожного зуда (расчесывания кожи), основанного на оценках ObsRO, к 6 месяцу (с 21 по 24 недели) по сравнению с исходным уровнем, и результаты изменения уровня желчных кислот в сыворотке от исходного до среднего значения на неделе 20 и 24.

Таблица 7. Сравнение основных результатов эффективности одевиксibата по сравнению с плацебо в течение 24-недельного периода лечения (исследование ALGS1)

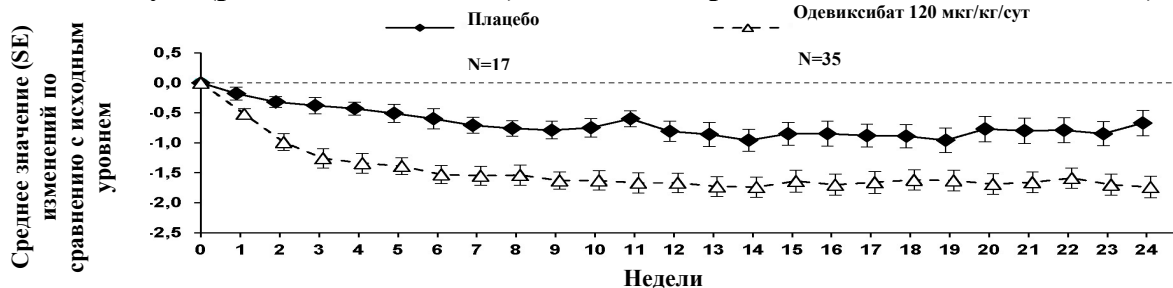
	Плацебо (N = 17)	Одевиксibat 120 мкг/кг/сут (N=35)
Изменение среднего показателя кожного зуда по сравнению с исходным уровнем к 6 месяцу (недели 21—24) лечения		
Значение LS (SE) ^a	-0,80 (0,233)	-1,69 (0,174)
Разница между значением LS и плацебо (95% CI) ^a Одностороннее значение p ^a		-0.88 (-1,44, -0,33) 0,0012
Изменение концентрации желчных кислот в сыворотке крови (мкмоль/л) по сравнению с исходным уровнем в среднем за 20 и 24 недели лечения		
Значение LS (SE) ^a	22,39 (28,463)	-90,35 (21,336)
Разница между значением LS и плацебо (95% CI) ^a Одностороннее значение p ^a		-112,74 (-178,78, - 46,69) 0,0006

Значение LS – значение взвешенных средних.

^a Анализ основан на модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с исходным показателем кожного зуда (расчесывания кожи) или исходным уровнем желчных кислот в сыворотке крови (в зависимости от конечной точки) в качестве ковариаты, а также стратификацией исходного возраста (< 10, ≥ 10 лет), исходного уровня прямого билирубина (только показатель кожного зуда), группой лечения, времени (месяцы/визиты) и взаимодействия с эффектом фактора лечения в зависимости от времени в качестве фиксированных эффектов.

На Рисунках 3 и 4 графически показаны средние изменения (SE) по сравнению с исходным уровнем оценки тяжести кожного зуда (расчесывания кожи) у пациентов в каждой группе лечения за каждую неделю и концентрации желчных кислот в сыворотке крови пациентов в каждой группе лечения за каждый месяц соответственно.

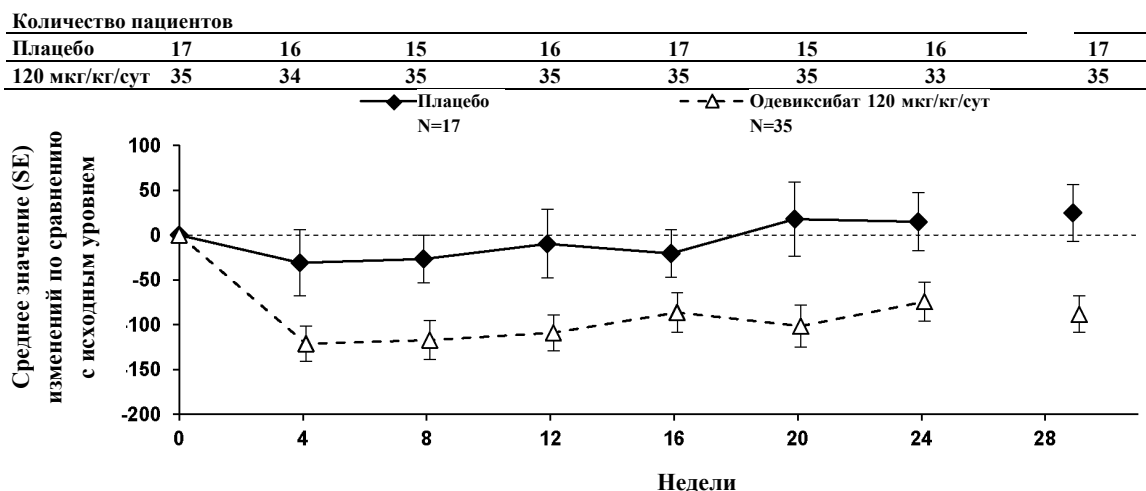
Рисунок 3. Среднее ($\pm$ SE) изменение по сравнению с исходным уровнем оценки тяжести кожного зуда (расчесывания кожи) с течением времени (исследование ALGS 1)



Количество пациентов

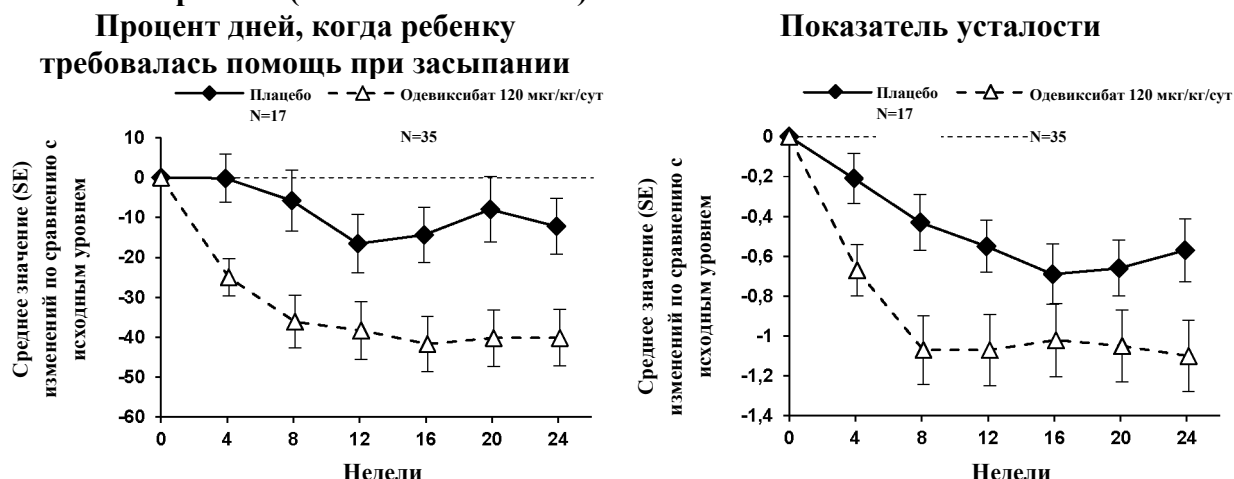
Плацебо	17	17	17	16	17	17	17	17	17	16	16	16	15	15	16	15	16	17	17	16	16	16	17	16
120 мкг/кг/сут	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

Рисунок 4. Среднее ($\pm$ SE) изменение концентрации желчных кислот в сыворотке крови (мкмоль/л) по сравнению с исходным уровнем с течением времени (исследование ALGS 1)



В соответствии с результатами по уменьшению выраженности зуда (расчесывания кожи), лечение одевиксibatом привело к улучшению нескольких параметров сна. На Рисунке 5 графически показаны средние изменения (SE) по сравнению с исходным уровнем улучшения двух параметров сна в зависимости от группы лечения за каждый месяц, в том числе процент дней, когда ребенок засыпал с трудом, и показатель дневной усталости. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении процента дней, когда ребенку требовалось успокаивающее средство, чтобы заснуть, и процента дней, когда ребенок спал вместе с лицом, осуществляющим уход за пациентом.

Рисунок 5. Среднее ($\pm$ SE) изменение параметров сна по сравнению с исходным уровнем с течением времени (испытание ALGS 1)



Количество пациентов							
Плацебо	17	17	17	16	15	17	16
120 мкг/кг/сут	35	33	34	33	34	34	33

Количество пациентов							
Плацебо	17	17	17	16	15	17	16
120 мкг/кг/сут	35	34	34	34	33	35	34

Лечение одевиксibatом привело к значительному уменьшению концентрации общего холестерина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Изменение средних значений концентрации общего холестерина в сыворотке крови, рассчитанных методом наименьших квадратов, относительно исходного уровня (SE) составило -0,91 (0,551) ммоль/л и +0,67 (0,761) ммоль/л в группах одевиксibatа и плацебо, соответственно, а разница средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов (95% ДИ), составила -1,59 (-3,43, 0,25). Лечение одевиксibatом со временем приводило к снижению уровня аутоаксина; некоторое улучшение также наблюдалось в отношении ксантом.

В общей сложности 44 (85%) из 52 пациентов, получавших одевиксibat в исследованиях фазы 3, завершили 72-недельный период лечения в исследовании 2. Медиана продолжительности терапии одевиксibatом у 52 пациентов в объединенных исследованиях фазы 3 составила 99,79 недель и варьировалась до 2,5 лет. В целом, 45 (87%) из 52 пациентов получили одевиксibat в течение более 72 недель, а 32 (64%) – в течение более 96 недель.

Продолжение терапии одевиксibatом в исследовании ALGS 2 привело к дальнейшему улучшению оценки зуда, при этом результаты для объединенной популяции на 69–72 неделях ($n = 43$) показали среднее (CO) изменение от исходного уровня -1,95 (0,838). У 31 пациента, получавших одевиксibat в обоих исследованиях 3 фазы и имевших данные для анализа, продолжающееся улучшение наблюдалось в течение 93–96 недель со средним (CO) изменением относительно исходного уровня 2,18 (0,876). Снижение уровня желчных кислот в сыворотке крови сохранялось на 72-й неделе, когда среднее изменение от исходного уровня составило -119,4 мкмоль/л (-48,8 мкг/мл; $n = 44$). У 30 пациентов, получавших одевиксibat в обоих исследованиях 3 фазы и имевших данные для анализа на 96-й неделе, изменение желчных кислот в сыворотке крови относительно исходного уровня составило -123,9 мкмоль/л (-50,6 мкг/мл).

Улучшение показателей сна, уровня холестерина в сыворотке крови и уменьшение ксантом сохранялось в течение длительного лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Одевиксibat минимально всасывается после приема внутрь; данные об абсолютной биодоступности у человека отсутствуют, а предполагаемая относительная биодоступность

составляет < 1%. Максимальная концентрация одевиксибата в плазме крови ($C_{\max}$) достигается в течение 1–5 часов. Наблюдаемая экспозиция у пациентов детского возраста (возраст от 1,1 до 15,5 лет; масса тела от 5,6 до 44 кг) ограничена значениями остаточной (минимальной) концентрации (C_{trough}); для дозы 120 мкг/кг/сут значения C_{trough} были ниже предела количественного определения для 83% образцов у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и для 42% образцов у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью). Максимальные значения C_{trough} у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) составили 0,455 и 3,38 нг/мл соответственно. Смоделированные значения $C_{\max}$ в популяции пациентов детского возраста с ПСВХ для доз 40 и 120 мкг/кг/сут составляют 0,211 и 0,623 нг/мл соответственно, а значения AUC – 2,26 нг*ч/мл и 5,99 нг*ч/мл соответственно. Смоделированные значения $C_{\max}$ и AUC для дозы 120 мкг/кг/сут в популяции пациентов детского возраста с синдромом Алажилля были аналогичны показателям у пациентов с ПСВХ. Одевиксибат практически не кумулируется при ежедневном приеме один раз в сутки.

Влияние приема пищи

Системная экспозиция одевиксибата не определяет его эффективность. Поэтому коррекция дозы с учетом влияния приема пищи не требуется. Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров (800–1000 калорий, около 50% общей калорийности пищи приходится на жиры) приводил к снижению $C_{\max}$ и площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до 24 ч ($AUC_{(0-24)}$) приблизительно на 72% и 62% соответственно по сравнению с приемом натощак. При добавлении одевиксибата в яблочное пюре наблюдалось снижение $C_{\max}$ и $AUC_{(0-24)}$ приблизительно на 39% и 36% соответственно по сравнению с приемом натощак. Принимая во внимание отсутствие взаимосвязи фармакокинетики/фармадинамики и необходимость добавлять содержимое капсул одевиксибата в пищу для детей младшего возраста, одевиксибат можно принимать во время еды.

Распределение

Одевиксибат более чем на 99% связывается с белками плазмы крови человека. Средний кажущийся объем распределения (V_d/F) с поправкой на массу тела у детей при приеме одевиксибата в дозе 40 или 120 мкг/кг/сут составляет 40,3 и 43,7 л/кг соответственно. Прогнозируется, что средний V_d/F у пациента массой 70 кг составит 3388 л.

Средний объем распределения (V/F) у пациентов с синдромом Алажилля прогнозируется на уровне 1160 л. Среднее геометрическое значение V/F , скорректированное по массе тела для пациентов с синдромом Алажилля, составляет 57,9 л/кг.

Биотрансформация

Одевиксибат в минимальной степени метаболизируется в организме человека.

Элиминация

После однократного приема внутрь 3000 мкг радиоактивно меченого одевиксибата у здоровых взрослых добровольцев с калом выводилось 82,9% принятой дозы, с мочой – менее 0,002% принятой дозы. При этом 97% выведенной с калом радиоактивности приходилось на неизмененный одевиксибат.

Нормализованный по массе тела средний кажущийся общий плазменный клиренс (CL/F) у детей при приеме одевиксибата в дозе 40 или 120 мкг/кг/сут составляет 26,4 и 23 л/кг/ч соответственно, а средний период полувыведения – примерно 2,5 часа.

Средний кажущийся общий плазменный клиренс (CL/F) у пациентов с синдромом Алажилля прогнозируется на уровне 212 л/ч, а средний период полувыведения — приблизительно 4,75 ч.

Среднее геометрическое значение CL/F с поправкой на массу тела для пациентов с синдромом Алажилля составляет 10,5 л/ч/кг.

Линейность (нелинейность)

C_{max} и площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$) возрастают пропорционально увеличению дозы; однако из-за высокой межиндивидуальной вариабельности, составляющей приблизительно 40%, невозможно точно оценить пропорциональность дозы.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В соответствии с механизмом и местом приложения действия одевиксбата в желудочно-кишечном тракте не наблюдается связи между системной экспозицией и клиническими эффектами. Кроме того, не удалось установить зависимость «доза – эффект» для исследованного диапазона доз 10–200 мкг/кг/сут и фармакодинамических показателей 7α -гидроксигидрокси-4-холестен-3-она ($C4$) и фактора роста фибробластов 19 (FGF19).

Особые группы пациентов

Возраст, пол и раса

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике одевиксбата в зависимости от возраста, пола или расы.

Печеночная недостаточность

Большинство пациентов с ПСВХ и все пациенты с синдромом Алажилля имели ту или иную степень нарушения функции печени, обусловленную заболеванием. По данным популяционного фармакокинетического анализа, пациенты с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) демонстрировали сопоставимую фармакокинетику с другими участниками с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) CL/F одевиксбата был на 77% ниже, чем у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести или с нормальной функцией печени, а системная экспозиция одевиксбата была в 5–9 раз выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. AUC одевиксбата для дозы 120 мкг/кг/сут у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) составляла от 1,52 до 10,4 нг*ч/мл, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) – от 5,5 до 74,5 нг*ч/мл. Несмотря на то, что значения CL/F были ниже, а V_d/F – выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с другими участниками, кумуляции одевиксбата не наблюдалось, и профиль безопасности был сопоставим между группами пациентов. Данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют.

Почечная недостаточность

Клинические данные по пациентам с нарушением функции почек отсутствуют, но ожидается, что влияние нарушения функции почек будет незначительным из-за низкой системной экспозиции и того, что одевиксбат не выводится с мочой.

Исследования *in vitro*

В исследованиях *in vitro* одевиксбат не ингибировал изоферменты CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 2D6 в клинически значимых концентрациях, но было показано, что он является ингибитором CYP3A4/5.

Одевиксбат не ингибирует следующие транспортеры: Р-gp, белок устойчивости рака молочной железы (BCRP), полипептид, транспортирующий органические анионы (OATP1B1, OATP1B3), транспортер органических анионов (OAT1, OAT3), транспортер органических

катионов (ОСТ2), белки экструзии лекарственных средств и токсинов (МАТЕ1 или МАТЕ2-К).

Одевиксibat является субстратом эффлюксного транспортера Р-gr, но не BCRP.

5.3. Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, не зарегистрированные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях экспозиции, сходных с клиническими, и имеющие возможное отношение к клиническому применению, были следующими:

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

В исследовании на беременных новозеландских белых кроликах преждевременные роды/выкидыш наблюдались у двух крольчих, получавших одевиксibat в период основного органогенеза плода в дозе, при которой системная экспозиция одевиксibата ($AUC_{(0-24)}$) была приблизительно в $\geq 2,3$ раза выше ожидаемой клинической экспозиции. Во всех дозовых группах у беременных самок отмечали снижение массы тела и потребления пищи (временное в дозе, при которой системная экспозиция одевиксibата ($AUC_{(0-24)}$) была приблизительно в $\geq 1,1$ раза выше ожидаемой клинической экспозиции).

Начиная с дозы, при которой системная экспозиция одевиксibата ($AUC_{(0-24)}$) в $\geq 1,1$ раза превышала ожидаемую клиническую экспозицию, у 7 плодов (1,3% всех плодов, подвергшихся воздействию одевиксibата) во всех дозовых группах были обнаружены аномалии развития сердечно-сосудистой системы (дивертикул желудочка, маленький размер желудочка и расширенная дуга аорты). В исследованиях на беременных крысах подобных аномалий развития не наблюдали. В связи с результатами, полученными на кроликах, нельзя исключать влияние одевиксibата на развитие сердечно-сосудистой системы.

Одевиксibat не оказывал влияния на общую репродуктивную функцию, фертильность, эмбриофетальное развитие, пренатальное и постнатальное развитие потомства крыс при введении в дозе, при которой его системная экспозиция ($AUC_{(0-24)}$) в 133 раза превышала ожидаемую клиническую экспозицию. Одевиксibat не оказывал неблагоприятных эффектов при введении неполовозрелым крысам в дозе, при которой его системная экспозиция ($AUC_{(0-24)}$) в 63 раза превышала ожидаемую клиническую экспозицию.

Данных об экскреции одевиксibата в грудное молоко животных недостаточно.

В исследованиях на животных наличие одевиксibата в грудном молоке не определялось. В исследовании влияния на пренатальное и постнатальное развитие потомства крыс одевиксibat был обнаружен в плазме крови детенышей, находившихся на грудном вскармливании (3,2–52,1% от концентрации одевиксibата в плазме крови лактирующих самок). Таким образом, возможно, что одевиксibat проникает в грудное молоко.

Карциногенез

В ходе двухлетних исследований онкогенности одевиксibat не оказывал онкогенного действия на крыс или мышей при пероральном приеме в дозах до 100 мг/кг/сут. Системное воздействие одевиксibата (AUC) в максимальной дозе, изученной у крыс и мышей, приблизительно в 231 и 459 раз, соответственно, превышало максимальную рекомендованную дозу.

Мутагенез

Одевиксibat показал отрицательный результат при анализе обратной мутации бактерий *in vitro* (Ames), анализе мутации гена клеток лимфомы мыши *in vitro* и микроядерном тесте крысы *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Билвей, 200 мкг, капсулы

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Состав чернил:

Шеллак, пропиленгликоль, аммония гидроксид, изопропиловый спирт, н-бутанол, железа оксид черный (E 172).

Билвей, 400 мкг, капсулы

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Состав чернил:

Шеллак, пропиленгликоль, аммония гидроксид, изопропиловый спирт, н-бутанол, железа оксид черный (E 172).

Билвей, 600 мкг, капсулы

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Состав чернил:

Шеллак, пропиленгликоль, аммония гидроксид, изопропиловый спирт, н-бутанол, железа оксид черный (E 172).

Билвей, 1200 мкг, капсулы

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Состав чернил:

Шеллак, пропиленгликоль, аммония гидроксид, изопропиловый спирт, н-бутанол, железа оксид черный (E 172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флаконе) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), укупоренном навинчиваемой крышкой из полипропилена, с функцией защиты от детей и с контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Ипсен Фарма

Улица Балар 70, 75015, Париж.

Телефон: +33 (0)1 58 33 50 00.

Факс: +33 (0)1 58 33 50 01.

Электронная почта: corporate.communications@ipsen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ипсен»

109147, г. Москва, улица Таганская, д. 17–23.

Телефон: +7 (495) 258–54–00.

Факс: +7 (495) 258–54–01.

Электронная почта: ipsen.moscow@ipsen.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Билвей доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.