

## Bylvay



### IPSEN

Kapsel, hård 600 mikrog

(Kapslar i storlek 0 (21,7 mm × 7,64 mm) med elfenbensfärgad, ogenomskinlig överdel och underdel; märkt med "A600" tryckt i svart färg.)

Gall- och leverterapi, övriga medel vid gallterapi

### Aktiv substans:

Odevixibat

### ATC-kod:

A05AX05

Läkemedel från IPSEN omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Bylvay** kapsel, hård 200 mikrog, 400 mikrog, 600 mikrog och 1200 mikrog

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-16.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## Indikationer

Bylvay är avsett för behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från 6 månaders ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

Behandling måste inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PFIC.

### Dosering

Den rekommenderade dosen av odevixibat är 40 mikrogram/kg administrerat oralt en gång dagligen på morgonen. Odevixibat kan tas med eller utan mat.

I tabell 1 visas den styrka och det antal kapslar som ska administreras dagligen baserat på kroppsvikten för att motsvara en dos om 40 mikrogram/kg/dag.

**Tabell 1: Antal kapslar med Bylvay som krävs för att uppnå en nominell dos om 40 mikrogram/kg/dag**

| Kroppsvikt (kg) | Antal kapslar<br>om<br>200 mikrogram |       | Antal kapslar<br>om<br>400 mikrogram |
|-----------------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|
| 4 till < 7,5    | 1                                    | eller | Ej tillämpligt                       |

| Kroppsvikt (kg)  | Antal kapslar<br>om<br>200 mikrogram |       | Antal kapslar<br>om<br>400 mikrogram |
|------------------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|
| 7,5 till < 12,5  | 2                                    | eller | 1                                    |
| 12,5 till < 17,5 | 3                                    | eller | Ej tillämpligt                       |
| 17,5 till < 25,5 | 4                                    | eller | 2                                    |
| 25,5 till < 35,5 | 6                                    | eller | 3                                    |
| 35,5 till < 45,5 | 8                                    | eller | 4                                    |
| 45,5 till < 55,5 | 10                                   | eller | 5                                    |
| ≥ 55,5           | 12                                   | eller | 6                                    |

Kapselns styrka/antal i **fet stil** har rekommenderats utifrån hur lätt den beräknas vara att administrera.

### *Doshöjning*

Förbättringen av klåda och minskningen av gallsyrevärden i serum kan ske gradvis hos vissa patienter efter inledd behandling med odeixibat. Om ett adekvat kliniskt svar inte har uppnåtts efter 3 månaders kontinuerlig behandling kan dosen ökas till 120 mikrogram/kg/dag (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I tabell 2 visas den styrka och det antal kapslar som ska administreras dagligen baserat på kroppsvikten för att motsvara en dos om 120 mikrogram/kg/dag, med en högsta daglig dos om 7 200 mikrogram per dag.

**Tabell 2: Antal kapslar med Bylvay som krävs för att uppnå en nominell dos om 120 mikrogram/kg/dag**

| Kroppsvikt (kg)  | Antal kapslar<br>om<br>600 mikrogram |       | Antal kapslar<br>om<br>1<br>200 mikrogram |
|------------------|--------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 4 till < 7,5     | 1                                    | eller | Ej tillämpligt                            |
| 7,5 till < 12,5  | 2                                    | eller | 1                                         |
| 12,5 till < 17,5 | 3                                    | eller | Ej tillämpligt                            |
| 17,5 till < 25,5 | 4                                    | eller | 2                                         |
| 25,5 till < 35,5 | 6                                    | eller | 3                                         |
| 35,5 till < 45,5 | 8                                    | eller | 4                                         |
| 45,5 till < 55,5 | 10                                   | eller | 5                                         |
| ≥ 55,5           | 12                                   | eller | 6                                         |

Kapselns styrka/antal i **fet stil** har rekommenderats utifrån hur lätt den beräknas vara att administrera.

Alternativ behandling bör övervägas för patienter där ingen behandlingsnytta kan fastställas efter 6 månaders kontinuerlig daglig behandling med odevixibat.

### *Glömda doser*

Om patienten glömmer att ta en dos odevixibat ska den glömda dosen tas så snart som möjligt utan att en dos per dag överskrids.

### *Särskilda populationer*

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns inga tillgängliga kliniska uppgifter för användningen av odevixibat hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt

njurfunktion eller kronisk njursvikt (ESRD) som kräver hemodialys (se avsnitt Farmakokinetik).

### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Det finns inga data för PFIC-patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (ChildPugh C). Ytterligare övervakning avseende biverkningar kan vara motiverad för dessa patienter när odevixibat administreras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för odevixibat för barn under 6 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Bylvay är avsett för oral användning. Bylvay ska tas på morgonen med eller utan mat (se avsnitt Farmakokinetik).

De större kapslarna om 200 mikrogram och 600 mikrogram är avsedda att öppnas och strös på maten, men kan också sväljas hela.

De mindre kapslarna om 400 mikrogram och 1 200 mikrogram är avsedda att sväljas hela, men kan öppnas och strös på maten. Om kapseln ska sväljas hel bör patienten instrueras att ta den på morgonen med ett glas vatten.

För kapslar som ska öppnas bör patienten instrueras att

- lägga upp en liten mängd (30 ml/2 matskedar) mjuk mat (yoghurt, äppelmos, havregrynsgröt, bananpuré, morotspuré, chokladpudding eller rispudding) i en skål. Maten ska vara vid eller under rumstemperatur.
- hålla kapseln vågrätt i båda ändarna, vrida i motsatta riktningar och dra isär den för att tömma granulaten i skålen med mjuk mat. Knacka försiktigt på kapseln så att alla granulat kommer ut.
- upprepa det föregående steget om dosen kräver mer än en kapsel.
- blanda granulaten försiktigt med en sked ner i den mjuka maten.
- ta hela dosen omedelbart efter tillblandning. Spara inte blandningen för framtida användning.
- dricka ett glas vatten efter dosen.
- kasta alla tomma kapselskal.

## Varningar och försiktighet

Odevixibats verkningsmekanism kräver att den enterohepatiska cirkulationen av gallsyror och transporten av gallsalt in i gallkapillärerna upprätthålls. Sjukdomar, läkemedel eller kirurgiska ingrepp som skadar antingen gastrointestinal motilitet eller enterohepatisk cirkulation av gallsyror, inräknat transporten av gallsalt till gallkapillärerna, har potentialen att minska odevixibats effekt. Patienter med PFIC2 som fullständigt saknar eller har en bristande funktion hos proteinpumpen för utförsel av gallsalter (BSEP, Bile Salt Export Pump) (dvs. patienter med BSEP3-subtyp av PFIC2) svarar därför inte på odevixibat.

Det finns begränsade eller inga kliniska uppgifter om odevixibat vid andra PFIC-subtyper än 1 och 2.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte studerats (se avsnitt Farmakokinetik). Regelbundna leverfunktionstester bör övervägas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Diarré har rapporterats som en vanlig biverkning vid intag av odeixibat. Diarré kan leda till dehydrering. Patienterna bör övervakas regelbundet för att säkerställa adekvat hydrering under episoder av diarré (se avsnitt Biverkningar).

I kliniska provningar sågs förhöjda halter i leverfunktionstester hos vissa patienter som fick odeixibat. Leverfunktionstester (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, gamma-glutamyltransferas, alkaliskt fosfat och totalt bilirubin) rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med Bylvay inleds, med övervakning enligt klinisk standardpraxis.

För patienter med förhöjda leverfunktionsvärden bör tätare övervakning övervägas.

Provtagning för bestämning av halterna av fettlösliga vitaminer (vitaminerna A, D, E) och INR (international normalised ratio) rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med Bylvay inleds, med övervakning enligt klinisk standardpraxis.

Behandling med odeixibat kan påverka absorptionen av fettlösliga läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

## **Interaktioner**

### Transportörmedierade interaktioner

Odevixibat är ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Vid samtidig administrering av den kraftiga P-gp-hämmaren itraconazol till vuxna friska försökspersoner ökade plasmaexponeringen av en singeldos odevixibat 7 200 mikrogram med cirka 50–60 procent. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Inga andra potentiellt relevanta transportörmedierade interaktioner identifierades *in vitro* (se avsnitt Farmakokinetik).

### Cytokrom P450-medierade interaktioner

Odevixibat inducerade inte CYP-enzymmer *in vitro* (se avsnitt Farmakokinetik).

I *in vitro*-studier visade sig odevixibat vara en hämmare av CYP3A4/5 (se avsnitt Farmakokinetik).

Hos vuxna friska försökspersoner minskade samtidig användning av odevixibat arean under kurvan (AUC) för oralt midazolam (ett CYP3A4-substrat) med 30 procent och 1-OH-midazolam-exponering med mindre än 20 procent, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

Inga interaktionsstudier har utförts med UDCA och rifampicin.

I en interaktionsstudie med ett lipofilt kombinerat p-piller innehållande etinylestradiol (EE) (0,03 mg) och levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) utförd på vuxna friska kvinnor hade samtidig användning av odevixibat ingen effekt på AUC för LVN och minskade AUC för EE med 17 %, vilket inte anses ha någon klinisk



betydelse. Interaktionsstudier med andra lipofila läkemedel har inte utförts och således kan en effekt på absorptionen av andra fettlösliga läkemedel inte uteslutas.

I kliniska prövningar sågs sänkta halter av fettlösliga vitaminer hos vissa patienter som fick odevixibat. Halterna av fettlösliga vitaminer bör övervakas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har utförts på pediatrika patienter. Inga skillnader förväntas mellan den vuxna och den pediatrika populationen.

## **Graviditet**

Det finns inga eller begränsade data från användning av odevixibat hos gravida kvinnor. Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Bylvay rekommenderas inte under graviditeten eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda en effektiv preventivmetod när de behandlas med Bylvay.

## **Amning**

Det är okänt om odevixibat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det finns otillräcklig information om utsöndring av odevixibat i mjolk hos djur (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om huruvida modern ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Bylvay efter att hänsyn tagits till amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för modern.

## **Fertilitet**

Det finns inga data om fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta effekter på fertilitet eller reproduktion (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Bylvay har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen var diarré, som rapporterades hos (7 procent) av patienterna.

### Biverkningslista i tabellform

I tabellen anges biverkningar som identifierats i kliniska prövningar hos patienter med PFIC i en ålder mellan 4 månader och 25 år (medianålder 3 år och 7 månader).

Biverkningar rankas enligt organsystemklass, med följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3: Biverkningsfrekvens hos PFIC-patienter**

| Organsystem enligt MedDRA | Vanliga                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Magtarmkanalen            | diarré,<br>buksmärtan <sup>a</sup> ,<br>hemorragisk diarré,<br>mjuk avföring |
| Lever och gallvägar       | hepatomegali                                                                 |

<sup>a</sup>Inkluderar övre buksmärtan

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Gastrointestinala biverkningar*

Gastrointestinala biverkningar uppträdde med en frekvens på 11 procent hos patienter som behandlades med Bylvay. Biverkningarna diarré, buksmärtan och mjuk avföring var kortvariga, och de flesta av händelserna varade  $\leq 5$  dagar; mediantiden till första debuten var 16 dagar. Alla rapporterade biverkningar var lätta till måttliga i svårighetsgrad och icke-allvarliga. Två patienter fick en biverkning i form av kliniskt signifikant diarré som definierades som diarré som kvarstod i minst 21 dagar utan annan etiologi, var svåra i intensitet, krävde sjukhusinläggning eller betraktades som en viktig medicinsk händelse, eller inkom med samtidig dehydrering som krävde behandling med oral eller intravenös rehydrering och/eller annan behandlingsåtgärd (se avsnitt Varningar och försiktighet). Behandlingsavbrott rapporterades för diarré hos 4 procent av patienterna och utsättning av Bylvay på grund av diarré rapporterades hos 1 procent.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

En överdos kan resultera i symtom orsakade av en förstärkning av läkemedlets kända farmakodynamiska effekter, främst diarré och gastrointestinala effekter.

Den högsta dos som administrerats till friska försökspersoner i kliniska prövningar var odevixibat 10 000 mikrogram som enkeldos, utan några biverkningar.

Vid en överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder vidtas vid behov.

## **Farmakodynamik**

### Verkningsmekanism

Odevixibat är en reversibel, potent, selektiv hämmare av ileums gallsyretransportör (IBAT).

### Farmakodynamisk effekt

Odevixibat verkar lokalt i distala ileum där det minskar återupptaget av gallsyror och ökar clearance av gallsyror genom kolon, vilket minskar koncentrationen av gallsyror i serum. Omfattningen av reduceringen av gallsyror i serum överensstämmer inte med systemisk farmakokinetik.

### Klinisk effekt

Bylvays effekt hos patienter med PFIC utvärderades i två fas 3-prövningar. Prövning 1 var en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning som utfördes på 62 patienter med bekräftad diagnos på PFIC av typ 1 eller typ 2. Patienterna randomiserades 1:1:1 till placebo, eller 40 eller 120 mikrogram odevixibat/kg/dag och stratifierades efter PFIC-typ (1 eller 2) och ålder (6 månader till 5 år, 6 till 12 år, samt 13 till  $\leq 18$  år). Patienter med patologiska variationer av ABCB11-genen som kodar för fullständig avsaknad av BSEP-proteinet och de med  $\text{ALAT} > 10 \times \text{ULN}$  eller bilirubin  $> 10 \times \text{ULN}$  uteslöts. Av patienterna hade 13 procent tidigare opererats för avledning av galla. Patienter som slutfört prövning 1 uppfyllde kriterierna för att registreras i prövning 2, en 72-veckors öppen förlängningsprövning. Primärt effektmått i prövning 1 var andelen patienter med minst 70 procent reduktion av fastande gallsyrevärden i serum eller som uppnådde en nivå på  $\leq 70 \mu\text{mol/l}$  vid vecka 24.

Andelen positiva bedömningar av klåda på patientnivå under den 24 veckor långa behandlingsperioden baserat på ett instrument för observatörsrapporterat resultat (ObsRO) var ett sekundärt effektmått. En positiv bedömning av klåda var en poäng på  $\leq 1$  eller minst 1 poängs förbättring från baslinjen. Bedömningar av

klåda utfördes morgon och kväll med hjälp av en 5-poängskala (0–4). Andra sekundära effektmått var t.ex. förändringar från baslinjen till slutet av behandlingen av tillväxt, sömnparametrar (enligt ObsRO) samt ALAT.

Medianåldern (intervall) för patienterna i prövning 1 var 3,2 (0,5 till 15,9) år; 50 procent var män och 84 procent var vita. Av patienterna hade 27 procent PFIC av typ 1 och 73 procent hade PFIC av typ 2. Vid baslinjen behandlades 81 procent av patienterna med UDCA, 66 procent med rifampicin, och 89 procent med UDCA och/eller rifampicin. Den nedsatta leverfunktionen vid baslinjen enligt Child-Pugh-klassificering var lätt hos 66 procent och måttlig hos 34 procent av patienterna. Medelvärdet vid baslinjen (SD) eGFR var 164 (30,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Medelvärdet vid baslinjen (SD) ALAT, ASAT och bilirubinhaltarna var 99 (116,8) U/L, 101 (69,8) U/L, respektive 3,2 (3,57) mg/dl. Medelvärdet vid baslinjen (SD) poäng för klåda (intervall: 0–4) och halterna av gallsyra i serum var liknande hos odevixibat-behandlade patienter (2,9 [0,089] respektive 252,1 [103,0] µmol/l) och placebobehandlade patienter (3,0 [0,143] respektive 247,5 [101,1] µmol/l).

I tabell 4 visas resultaten av jämförelsen av de centrala effekresultaten i prövning 1 mellan odevixibat och placebo. Dessa data visas grafiskt under den 24 veckor långa behandlingsperioden i figur 1 (gallsyror i serum) och figur 2 (poäng för klåda).

**Tabell 4: Jämförelse av centrala effekresultat för odevixibat mot placebo under den 24 veckor långa behandlingsperioden hos patienter med PFIC i prövning 1**

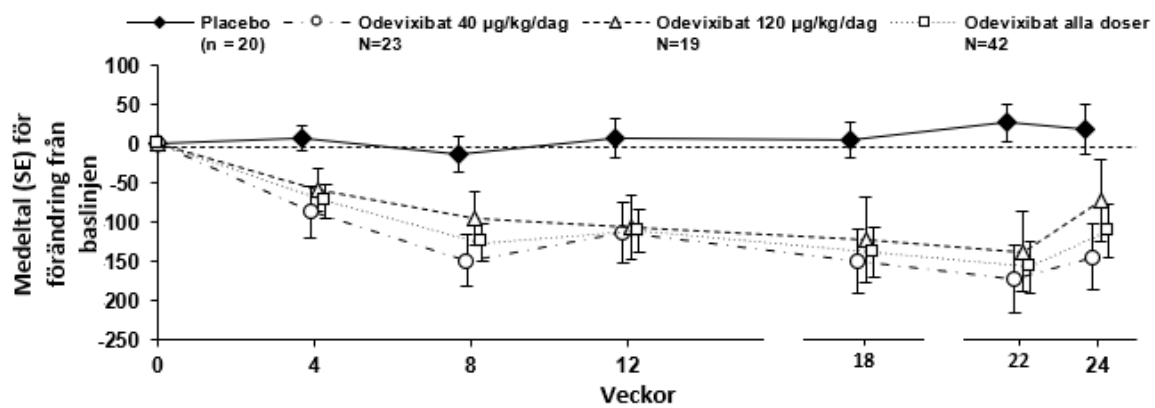
|  |  |            |
|--|--|------------|
|  |  | Odevixibat |
|--|--|------------|

| Effektmått                                                                           | Placebo<br>(N=20)  | 40 mikrogram/kg/dag<br>(N=23) | 120 mikrogram/kg/dag<br>(N=19) | Totalt<br>(N=42)              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Andel patienter med reduktion av gallsyror i serum vid slutet av behandlingen</b> |                    |                               |                                |                               |
| n (%)<br>(95 % KI)                                                                   | 0<br>(0,00, 16,84) | 10 (43,5)<br>(23,19, 65,51)   | 4 (21,1)<br>(6,05, 45,57)      | 14 (33,3)<br>(19,57, 49,55)   |
| Skillnad i andel mot placebo<br>(95 % KI)                                            |                    | 0,44<br>(0,22, 0,66)          | 0,21<br>(0,02, 0,46)           | 0,33<br>(0,09, 0,50)          |
| Ensidigt p-värde <sup>a</sup>                                                        |                    | 0,0015                        | 0,0174                         | 0,0015                        |
| <b>Andel positiva bedömningar av klåda under behandlingsperioden</b>                 |                    |                               |                                |                               |
| Andel                                                                                | 28,74              | 58,31                         | 47,69                          | 53,51                         |
| Skillnad i andel mot placebo (SE)<br>mot placebo<br>(95 % KI) <sup>b</sup>           |                    | 28,23 (9,18)<br>(9,83, 46,64) | 21,71 (9,89)<br>(1,87, 41,54)  | 24,97 (8,24)<br>(8,45, 41,49) |

<sup>a</sup>Baserat på Cochran Mantel Haenszel-test stratifierat efter PFIC-typ. P-värden för dosgrupperna har justerats för multiplicitet.

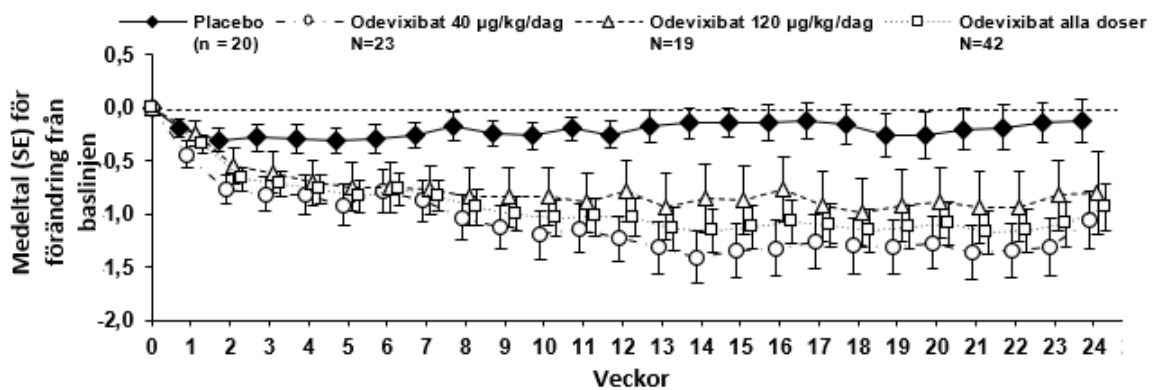
<sup>b</sup>Baserat på minsta kvadratmedeltal från en analys av kovariansmodell med poäng för klåda på dagen och på natten vid baslinjen som kovariater och behandlingsgrupp och stratifieringsfaktorer (PFIC-typ och ålderskategori) som fasta effekter.

**Figur 1: Medeltal ( $\pm$ SE) för förändring från baslinjen i koncentrationen av gallsyra i serum ( $\mu$ mol/l) över tid**



| Antal patienter |    |    |    |    |  |    |  |    |    |
|-----------------|----|----|----|----|--|----|--|----|----|
| Placebo         | 20 | 20 | 18 | 17 |  | 16 |  | 12 | 11 |
| 40 µg/kg/dag    | 23 | 21 | 21 | 20 |  | 15 |  | 14 | 17 |
| 120 µg/kg/dag   | 19 | 19 | 16 | 16 |  | 11 |  | 11 | 15 |
| Alla doser      | 42 | 40 | 37 | 36 |  | 26 |  | 25 | 32 |

**Figur 2: Medeltal ( $\pm$ SE) för förändring från baslinjen vid svårighetsgradspoäng för klåda över tid**

[illegible]

I överensstämmelse med resultaten för reducering av klåda minskade odevixibat den procentuella andelen dagar då patienten



behövde lugnas, och patienterna behövde mindre ofta hjälp att somna och hade färre dagar då de behövde sova med en vårdare. Behandling med odevixibat ledde också till förbättringar från baslinjen i resultaten av leverfunktionstester (tabell 5). Odevixibats effekt på tillväxtparametrar under 24 veckor visas också.

**Tabell 5: Jämförelse av effektresultat för tillväxt och hepatiska biokemiska parametrar för odevixibat mot placebo under den 24 veckor långa behandlingsperioden hos patienter med PFIC i prövning 1**

| Effektmått                                    | Placebo<br>(N=20) | Odevixibat                        |                                   |                                   |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                               |                   | 40 mikrogram/kg/dag<br>(N=23)     | 120 mikrogram/kg/dag<br>(N=19)    | Totalt<br>(N=42)                  |
| Alaninaminotransferas (U/L) (medeltal [SE])   |                   |                                   |                                   |                                   |
| Baslinje                                      | 76,9 (12,57)      | 127,7<br>(34,57)                  | 89,1 (19,95)                      | 110,2<br>(20,96)                  |
| Förändring till vecka 24                      | 3,7 (4,95)        | -27,9<br>(17,97)                  | -25,3<br>(22,47)                  | -26,7<br>(13,98)                  |
| Medeldifferens mot placebo (95 % KI)          |                   | -14,8<br>(16,63)<br>(-48,3, 18,7) | -14,9<br>(17,25)<br>(-49,6, 19,9) | -14,8<br>(15,05)<br>(-45,1, 15,4) |
| Aspartataminotransferas (U/L) (medeltal [SE]) |                   |                                   |                                   |                                   |
| Baslinje                                      | 90,2 (11,59)      | 114,2<br>(17,24)                  | 96,0 (16,13)                      | 106,0<br>(11,87)                  |
| Förändring till vecka 24                      | 4,7 (5,84)        | -36,7<br>(12,21)                  | -27,0<br>(19,42)                  | -32,1<br>(11,02)                  |
| Totalt bilirubin (µmol/L) (medeltal [SE])     |                   |                                   |                                   |                                   |

|                                           |              |                              |                              |                              |
|-------------------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Baslinje                                  | 53,3 (12,97) | 52,2 (10,13)                 | 57,0 (18,05)                 | 54,4 (9,75)                  |
| Förändring till vecka 24                  | -9,6 (15,16) | -23,7 (9,23)                 | -19,3 (13,62)                | -21,7 (7,92)                 |
| <b>Längd z-poäng (medeltal [SE])</b>      |              |                              |                              |                              |
| Baslinje                                  | -2,26 (0,34) | -1,45 (0,27)                 | -2,09 (0,37)                 | -1,74 (0,23)                 |
| Förändring till vecka 24                  | -0,16 (0,10) | 0,05 (0,11)                  | 0,00 (0,16)                  | 0,03 (0,09)                  |
| Medeldifferens mot placebo (95 % KI)<br>a |              | 0,32 (0,16)<br>(0,00, 0,65)  | 0,15 (0,17)<br>(-0,18, 0,48) | 0,24 (0,14)<br>(-0,05, 0,53) |
| <b>Vikt z-poäng (medeltal [SE])</b>       |              |                              |                              |                              |
| Baslinje                                  | -1,52 (0,32) | -0,74 (0,27)                 | -1,19 (0,35)                 | -0,94 (0,21)                 |
| Förändring till vecka 24                  | 0,10 (0,10)  | 0,29 (0,11)                  | 0,15 (0,12)                  | 0,22 (0,08)                  |
| Medeldifferens mot placebo (95 % KI)<br>a |              | 0,28 (0,14)<br>(-0,01, 0,57) | 0,08 (0,15)<br>(-0,22, 0,37) | 0,18 (0,13)<br>(-0,08, 0,44) |

<sup>a</sup>Baserat på minsta kvadratmedeltal från en blandad modell för upprepade mått (mixed model for repeated measures, MMRM) med baslinjevärdet som kovariat, och behandlingsgrupp, besök, behandling-vid-besök-interaktion, behandling-vid-baslinje-interaktion och stratifieringsfaktorer (PFIC-typ och ålderskategori) som fasta effekter.

Prövning 2 är en interimsbegränsning av data från en pågående 72 veckors öppen förlängningsprövning av PFIC-patienter behandlade med Bylvay 120 mikrogram/kg/dag. De 79 patienter

(PFIC1 [22 procent], PFIC2 [51 procent], PFIC3 [5 procent] eller PFIC6 [1 procent]) som behandlades med 120 mikrogram/kg/dag i upp till 48 veckor upplevde en varaktig effekt på reduceringen av gallsyror i serum, förbättring av poängen för klåda, ALAT, ASAT samt totalt bilirubin. Bland de 79 patienterna bedömdes 45 vid eller efter 48 veckors behandling med odevixibat, däribland 13, 30, 1 och 1 patienter med PFIC1, PFIC2, PFIC3, respektive PFIC6; 9, 21, 4, respektive 0 patienter, hade inte nått 48 veckors behandling och var pågående vid databegränsningen. Totalt hade 7 patienter med PFIC2 satts ut före 48 veckors behandling med odevixibat. Förbättringar av z-poäng för längd och vikt visar en förstärkt tillväxthastighet och potential att komma i fatt aktivt växande barns tillväxt.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet på att skicka in studieresultat för Bylvay för den pediatrika populationen under 6 månader (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

### Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **Farmakokinetik**

## Absorption

Odevixibat absorberas minimalt efter oral administrering; det finns inga data för absolut biotillgänglighet hos människa och den beräknade relativa biotillgängligheten är < 1 procent. Högsta plasmakoncentration av odevixibat ( $C_{\max}$ ) uppnås inom 1 till 5 timmar. Simulerade  $C_{\max}$ -värden i en pediatrik PFIC-patientpopulation för doserna 40 och 120 mikrogram/kg/dag är 0,211 ng/ml respektive 0,623 ng/ml, och AUC-värdena var 2,26 ng × timme/ml respektive 5,99 ng × timme/ml. Minimal ackumulering av odevixibat sker efter dosering en gång dagligen.

### *Effekt av föda*

Systemisk exponering av odevixibat förutser inte effekten. Därför anses ingen dosjustering för effekter av föda vara nödvändiga. Samtidig administrering av en fettrik måltid (800–1 000 kalorier med cirka 50 procent av måltidens totala kaloriinnehåll från fett) resulterade i minskningar på cirka 72 procent och 62 procent av  $C_{\max}$  respektive  $AUC_{0-24}$ , jämfört med administrering i fastande tillstånd. När odevixibat ströddes på äppelmos sågs minskningar på cirka 39 procent och 36 procent av  $C_{\max}$  respektive  $AUC_{0-24}$ , jämfört med administrering i fastande tillstånd. Med beaktande av bristen på ett PK/PD-förhållande och att innehållet i odevixibat-kapseln måste strös på maten för mindre barn kan odevixibat administreras med mat.

## Distribution

Odevixibat binds till mer än 99 procent till humana plasmaproteiner. Genomsnittliga kroppsviktsjusterade skenbara

distributionsvolym (V/F) hos pediatrika patienter för doseringsschemana 40 och 120 mikrogram/kg/dag är 40,3 respektive 43,7 l/kg.

### Metabolism

Odevixibat genomgår minimal metabolisering hos människa.

### Eliminering

Efter administrering av en oral singeldos om 3 000 mikrogram radiomärkt odevixibat till friska vuxna återfanns den administrerade dosen i genomsnitt till 82,9 procent i avföringen; mindre än 0,002 procent fanns i urinen. Över 97 procent av radioaktivitet i avföringen bestämdes vara oförändrat odevixibat.

Genomsnittliga kroppsviktsnormaliserade skenbara totala clearances CL/F hos pediatrika patienter för doseringsschemana 40 och 120 mikrogram/kg/dag är 26,4 respektive 23,0 l/kg/timme, och genomsnittlig halveringstid är cirka 2,5 timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{\max}$  och  $AUC_{0-t}$  stiger med ökande doser på ett dosproportionellt sätt; men på grund av den höga interindividuella variabiliteten på cirka 40 procent är det inte möjligt att göra en exakt beräkning av dosproportionaliteten.

*Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)*

I överensstämmelse med odevixibats verkningsmekanism och verkningsställe i mag-tarmkanalen sågs inget förhållande mellan systemisk exponering och kliniska effekter. Inget förhållande mellan dos och svar kunde heller fastställas för det undersökta dosintervallet 10–200 mikrogram/kg/dag och PD-parametrarna C<sub>4</sub> och FGF19.

### Särskilda populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader sågs i farmakokinetiken för odevixibat baserat på ålder, kön eller etnisk folkgrupp.

#### *Nedsatt leverfunktion*

De flesta patienter med PFIC inkom med någon grad av nedsatt leverfunktion på grund av sjukdomen. Metabolism av odevixibat i levern är ingen större del av odevixibats eliminering. Analys av data från en placebokontrollerad studie av patienter med PFIC av typerna 1 och 2 visade inte att en lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) hade någon kliniskt betydelsefull inverkan på odevixibats farmakokinetik. Även om kroppsviktsjusterade CL/F-värden var lägre och kroppsviktsjusterade V/F -värden var större hos pediatrika PFIC-patienter med Child Pugh B jämfört med friska försökspersoner var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patientgrupperna. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte studerats.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga kliniska uppgifter om patienter med nedsatt njurfunktion, men inverkan av nedsatt njurfunktion förväntas vara liten till följd av låg systemisk exponering och odevixibat utsöndras inte i urinen.

## In vitro-studier

I *in vitro*-studier hämmade inte odevixibat CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer, men visades vara en hämmare av CYP3A4/5.

Odevixibat hämmar inte transportörerna P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransportör (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organisk katjontransportör (OCT2), "multidrug and toxin extrusion transporter" (MATE1 eller MATE2-K).

Odevixibat är inte ett BCRP-substrat.

## **Prekliniska uppgifter**

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts hos djur i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Hos dräktiga New Zealand White-kaniner sågs för tidig födsel/missfall hos två kaniner som fick odevixibat under fosterorganogenesen vid en exponeringsmultipel på  $\geq 2,3$  av den förväntade kliniska exponeringen (baserat på total plasmaodevixibat  $AUC_{0-24}$ ). Minskningar av maternell kroppsvikt och födointag noterades i alla dosgrupper (övergående vid exponeringsmultipeln 1,1 av den förväntade dosen).

Med början i exponeringsmultipeln 1,1 av klinisk mänsklig exponering (baserat på total plasmaodevixibat  $AUC_{0-24}$ ) befanns 7 foster (1,3 procent av alla foster från odevixibatexponerade doser) i alla dosgrupper ha kardiovaskulära defekter (dvs. ventrikulär divertikel, liten ventrikel och dilaterad aortabåge). Inga sådana missbildningar sågs när odevixibat administrerades till dräktiga råttor. På grund av fynden hos kaniner kan inte odevixibats effekt på kardiovaskulär utveckling uteslutas.

Odevixibat hade ingen effekt på fortplantning, fertilitet, embryofetal utveckling, eller prenatal/postnatal utveckling i studier på råttor vid exponeringsmultipeln 133 av förväntad klinisk exponering (baserat på total plasmaodevixibat  $AUC_{0-24}$ ), däribland juvenila (exponeringsmultipel 63 av förväntad mänskliga exponering).

Det finns otillräcklig information om utsöndring av odevixibat i mjölk hos djur.

Förekomsten av odevixibat i bröstmjölk uppmättes inte i djurstudier. Exponering påvisades hos lakterande moderdjurs ungar i den pre- och postnatala studien av utvecklingstoxicitet med råttor (3,2–52,1 procent av odevixibats plasmakoncentration hos lakterande moderdjur). Det är därför möjligt att odevixibat förekommer i bröstmjölk.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

#### Bylvay 200 mikrogram hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller odevixibatseskvihydrat motsvarande 200 mikrogram odevixibat



### Bylvay 400 mikrogram hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller odevixibatseskvihydrat motsvarande 400 mikrogram odevixibat

### Bylvay 600 mikrogram hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller odevixibatseskvihydrat motsvarande 600 mikrogram odevixibat

### Bylvay 1 200 mikrogram hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller odevixibatseskvihydrat motsvarande 1 200 mikrogram odevixibat

## **Förteckning över hjälpämnen**

### Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos Ph.Eur

### Kapselns skal

*Bylvay 200 mikrogram och 600 mikrogram hårda kapslar*

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

*Bylvay 400 mikrogram och 1 200 mikrogram hårda kapslar*

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

## Tryckfärger

Shellack Ph.Eur

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Hård kapsel

### Bylvay 200 mikrogram hårda kapslar

Kapsel i storlek 0 (21,7 mm × 7,64 mm) med elfenbensfärgad, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med "A200" tryckt i svart färg.

### Bylvay 400 mikrogram hårda kapslar

Kapsel i storlek 3 (15,9 mm × 5,82 mm) med orange, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med "A400" tryckt i svart färg.

#### Bylvay 600 mikrogram hårda kapslar

Kapsel i storlek 0 (21,7 mm × 7,64 mm) med elfenbensfärgad, ogenomskinlig överdel och underdel; märkt med "A600" tryckt i svart färg.

#### Bylvay 1 200 mikrogram hårda kapslar

Kapsel i storlek 3 (15,9 mm × 5,82 mm) med orange, ogenomskinlig överdel och underdel; märkt med "A1200" tryckt i svart färg.

## **Förpackningsinformation**

*Kapsel, hård 200 mikrog* Kapslar i storlek 0 (21,7 mm × 7,64 mm) med elfenbensfärgad, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med "A200" tryckt i svart färg.

30 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 400 mikrog* Kapslar i storlek 3 (15,9 mm × 5,82 mm) med orange, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med "A400" tryckt i svart färg.

30 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 600 mikrog* Kapslar i storlek 0 (21,7 mm × 7,64 mm) med elfenbensfärgad, ogenomskinlig överdel och underdel; märkt med "A600" tryckt i svart färg.

30 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 1200 mikrog* Kapslar i storlek 3 (15,9 mm × 5,82 mm) med orange, ogenomskinlig överdel och underdel; märkt med "A1200" tryckt i svart färg.

30 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), EF