

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bylvay 200 mikrogramów kapsułki twarde
Bylvay 400 mikrogramów kapsułki twarde
Bylvay 600 mikrogramów kapsułki twarde
Bylvay 1 200 mikrogramów kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bylvay 200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 200 mikrogramom odewiksybatu.

Bylvay 400 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 400 mikrogramom odewiksybatu.

Bylvay 600 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 600 mikrogramom odewiksybatu.

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 1200 mikrogramom odewiksybatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Bylvay 200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze kości słoniowej i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A200”.

Bylvay 400 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A400”.

Bylvay 600 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze kości słoniowej; z czarnym nadrukiem „A600”.

Bylvay 1200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem; z czarnym nadrukiem „A1200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bylvay jest wskazany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PFIC.

Dawkowanie

Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Odewiksybat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Tabela 1 przedstawia moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 40 µg/kg mc. na dobę.

Tabela 1: Liczba kapsułek produktu leczniczego Bylvay potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 40 µg/kg mc. na dobę

Masa ciała (kg)	Liczba kapsułek 200 µg		Liczba kapsułek 400 µg
4 do <7,5	1	lub	nd.
7,5 do <12,5	2	lub	1
12,5 do <17,5	3	lub	nd.
17,5 do <25,5	4	lub	2
25,5 do <35,5	6	lub	3
35,5 do <45,5	8	lub	4
45,5 do <55,5	10	lub	5
≥55,5	12	lub	6

Moc/liczba kapsułek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania.

Zwiększanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia odewiksybatem u niektórych pacjentów może stopniowo zmniejszać się nasilenie świądu i stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę (patrz punkt 4.4.).

Tabela 2 przedstawia moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 120 µg/kg mc. na dobę, przy maksymalnej dawce dobowej równej 7 200 µg/kg mc.

Tabela 2: Liczba kapsułek produktu leczniczego Bylvay potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 120 µg/kg mc. na dobę

Masa ciała (kg)	Liczba kapsułek 600 µg		Liczba kapsułek 1 200 µg
4 do <7,5	1	lub	nd.
7,5 do <12,5	2	lub	1
12,5 do <17,5	3	lub	nd.
17,5 do <25,5	4	lub	2

25,5 do <35,5	6	lub	3
35,5 do <45,5	8	lub	4
45,5 do <55,5	10	lub	5
≥55,5	12	lub	6

Moc/liczba kapsułek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania.

W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki odewiksybatu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, ale tak aby nie przekroczyć jednej dawki na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania odewiksybatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD), którzy wymagają hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z PFIC i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha). U takich pacjentów niezbędna może być dodatkowa kontrola pod kątem działań niepożądanych po podaniu odewiksybatu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności odewiksybatu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Bylvay jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy należy przyjmować rano, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Większe kapsułki 200 µg i 600 µg należy otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia, ale można je także połykać w całości.

Mniejsze kapsułki 400 µg i 1 200 µg należy połykać w całości, ale można je także otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia.

W przypadku połykania kapsułek w całości pacjent powinien przyjmować je rano i popijać szklanką wody.

W przypadku otwierania kapsułek pacjent powinien:

- umieścić w miseczce niewielką ilość (30 ml/2 łyżki) półpłynnego produktu spożywczego (jogurt, mus jabłkowy, owsianka, puree z banana lub marchewki, budyń czekoladowy lub kleik ryżowy). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub być schłodzony;
- przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach, by otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość do miseczki. Kapsułkę należy delikatnie postukać, aby wysypać całą zawartość;
- powtórzyć powyższą czynność, jeśli dawka wymaga użycia więcej niż jednej kapsułki;
- delikatnie zmieszać łyżeczką zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym;
- przyjmując całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później;

- po przyjęciu dawki wypić szklankę wody;
- wyrzucić puste kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mechanizm działania odewiksybatu wymaga zachowania jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych i transportu soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych. Choroby, leki lub zabiegi chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego albo jelitowo-wątrobowe krążenie kwasów żółciowych, w tym transport soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych, mogą zmniejszać skuteczność odewiksybatu. Z tego względu, np. pacjenci z PFIC2 z całkowitym brakiem lub niewystarczającą funkcją białka pompy eksportu kwasów żółciowych (ang. Bile Salt Export Pump, BSEP) (tj. pacjenci z PFIC2 podtypu BSEP3), nie wykazują reakcji na odewiksybat.

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące odewiksybatu w podtypach PFIC innych niż 1 i 2.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby.

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym podczas leczenia odewiksybatem jest biegunka. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Należy regularnie kontrolować pacjentów, by zapewnić im odpowiednie nawodnienie podczas epizodów biegunki (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów otrzymujących odewiksybat obserwowano podwyższone wyniki badań czynności wątroby. W przypadku wszystkich pacjentów przed włączeniem produktu leczniczego Bylvay zaleca się ocenę wyników badań czynności wątroby (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

U pacjentów z podwyższonymi parametrami czynności wątroby należy rozważyć częstszą kontrolę.

W przypadku wszystkich pacjentów przed włączeniem produktu leczniczego Bylvay zaleca się ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Leczenie odewiksybatem może wpływać na wchłanianie produktów leczniczych rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym lipofilowych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zależne od transportera

Odewiksybat jest substratem transportera wypływu, tj. glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych dorosłych jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora P-gp, prowadziło do większej o około 50-60% ekspozycji na odewiksybat w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 7 200 µg odewiksybatu. Wzrost ten nie jest istotny klinicznie. W warunkach *in vitro* nie stwierdzono żadnych innych potencjalnie istotnych interakcji zależnych od transportera (patrz punkt 5.2).

Interakcje zależne od cytochromu P-450

W warunkach *in vitro* odewiksybat nie indukował enzymów CYP (patrz punkt 5.2).

Badania *in vitro* wykazały, że odewiksybat jest inhibitorem CYP3A4/5 (patrz punkt 5.2).

U zdrowych dorosłych jednoczesne stosowanie odewiksybatu zmniejszało pole pod krzywą (AUC) doustnego midazolamu (substratu CYP3A4) o 30% i ekspozycję na 1-OH-midazolam o mniej niż 20%, czego nie uważa się za istotne klinicznie.

Nie przeprowadzono badań interakcji z UDCA ani ryfampicyną.

Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi ani innymi lipofilowymi produktami leczniczymi. Nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie odewiksybatu może mieć wpływ na wchłanianie doustnych środków antykoncepcyjnych.

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów otrzymujących odewiksybat obserwowano zmniejszone stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Należy kontrolować stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u dzieci i młodzieży. Nie oczekuje się żadnych różnic między populacją osób dorosłych a populacją dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia produktem leczniczym Bylvay stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Ponieważ odewiksybat może wpływać na wychwyt lipofilowych doustnych środków antykoncepcyjnych, należy stosować barierową metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania odewiksybatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Bylvay w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy odewiksybat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Bylvay, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bylvay nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka, obserwowana u 7% pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z PFIC w wieku od 4 miesięcy do 25 lat (mediana 3 lata 7 miesięcy).

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z PFIC

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha ^a , biegunka krwotoczna, luźne stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hepatomegalia

^aW tym ból w nadbrzuszu

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego występowały z częstością 11% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Bylvay. Działania niepożądane w postaci biegunki, bólu brzucha i luźnych stolców trwały krótko, w większości przez ≤ 5 dni; mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni. Wszystkie zgłaszane działania miały charakter łagodny do umiarkowanego i nie miały ciężkiego nasilenia. U dwóch pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci istotnej klinicznie biegunki, definiowanej jako biegunka utrzymująca się przez 21 dni lub dłużej bez innej etiologii, o ciężkim nasileniu, wymagająca hospitalizacji lub stanowiąca istotne zdarzenie natury medycznej, bądź której towarzyszyło odwodnienie wymagające doustnego lub dożylnego podawania płynów i (lub) zastosowania innej interwencji medycznej (patrz punkt 4.4). Przerwanie leczenia z powodu biegunki zgłoszono u 4% pacjentów, a odstawienie produktu leczniczego Bylvay z powodu biegunki u 1%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować objawy wynikające ze zbyt dużego natężenia znanego działania farmakodynamicznego produktu leczniczego – głównie biegunkę i dolegliwości dotyczące układu pokarmowego.

Maksymalna dawka podawana zdrowym osobom w ramach badań klinicznych wynosiła 10 000 µg odewiksybatu w pojedynczej dawce, czemu nie towarzyszyły żadne niepożądane skutki.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kod ATC: A05AX05

Mechanizm działania

Odewiksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT).

Działanie farmakodynamiczne

Odewiksybat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Stopień zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy nie koreluje z ogólnoustrojową farmakokinetyką.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Bylvay u pacjentów z PFIC oceniano w ramach dwóch badań fazy III. Pierwsze z nich było 24-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u 62 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PFIC typu 1 lub 2. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo albo odewiksybat w dawce 40 lub 120 µg/kg na dobę i stratyfikowano według typu PFIC (1 lub 2) i wieku (6 miesięcy do 5 lat, 6 do 12 lat i 13 do ≤18 lat). Z udziału wykluczono pacjentów z nieprawidłowymi wariacjami genu ABCB11 warunkującymi całkowity brak białka BSEP oraz pacjentów z aktywnością ALAT >10 × GGN lub stężeniem bilirubiny >10 × GGN. U 13% pacjentów przeprowadzano wcześniej zabiegi odprowadzania żółci. Po ukończeniu pierwszego badania pacjenci mogli wziąć udział w drugim, 72-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Pierwszorzędowym punktem końcowym w pierwszym badaniu był odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy na czczo lub ze stężeniem ≤70 µmol/l w tygodniu 24.

Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pozytywnych ocen świądu u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. observer-reported outcome, ObsRO). Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę (0-4). Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę od stanu wyjściowego do zakończenia leczenia pod względem wzrostu, parametrów snu (wg ObsRO) i aktywności ALAT.

Mediana (zakres) wieku pacjentów w pierwszym badaniu wyniosła 3,2 (0,5 do 15,9) roku; 50% uczestników było płci męskiej, a 84% rasy białej. 27% pacjentów chorowało na PFIC typu 1, a 73%

na PFIC typu 2. W punkcie wyjściowym 81% pacjentów otrzymywało leczenie UDCA, 66% ryfampicyną, a 89% UDCA i (lub) ryfampicyną. Wyjściowe zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha były łagodne u 66% pacjentów i umiarkowane u 34% pacjentów. Wyjściowa średnia (SD) wartość eGFR wynosiła 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Wyjściowa średnia (SD) aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny wynosiły odpowiednio: 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l i 3,2 (3,57) mg/dl. Wyjściowy średni (SD) wynik oceny świądu (zakres: 0-4) i stężenie kwasów żółciowych w surowicy były podobne u pacjentów otrzymujących odewiksybat (odpowiednio 2,9 [0,089] i 252,1 [103,0] μmol/l) oraz pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0 [0,143] i 247,5 [101,1] μmol/l).

Tabela 4 przedstawia porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności pomiędzy odewiksybatem a placebo w pierwszym badaniu. Dane te przedstawiono w formie graficznej dla 24-tygodniowego okresu leczenia na rycinie 1 (kwasy żółciowe w surowicy) i rycinie 2 (wyniki dotyczące drapania).

Tabela 4: Porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia u pacjentów z PFIC w pierwszym badaniu

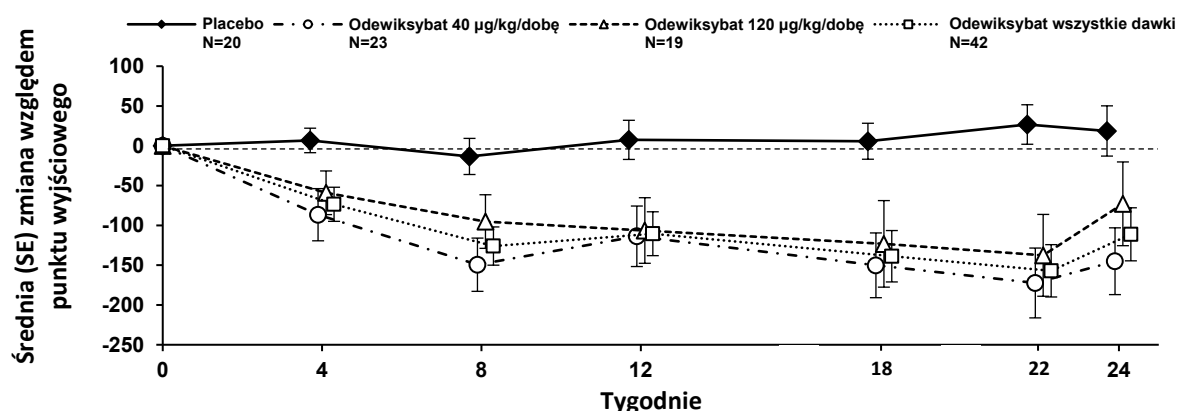
w pierwszym badaniu				
Punkt końcowy dotyczący skuteczności	Placebo (N=20)	Odewiksybat		
		40 µg/kg mc. na dobę (N=23)	120 µg/kg mc. na dobę (N=19)	Ogółem (N=42)
Odsetek pacjentów ze zmniejszonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy na koniec leczenia				
n (%) (95% CI)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Różnica odsetka względem placebo (95% CI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Jednostronna wartość p ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Odsetek pozytywnych ocen świądu w okresie leczenia				
Odsetek	28,74	58,31	47,69	53,51
Różnica odsetka (SE) względem placebo (95% CI) ^b		28,23 (9,18) (9,83; 46,64)	21,71 (9,89) (1,87; 41,54)	24,97 (8,24) (8,45; 41,49)

^aNa podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją pod względem typu PFIC.

Wartości p dla grup dawek skorygowano pod względem liczebności.

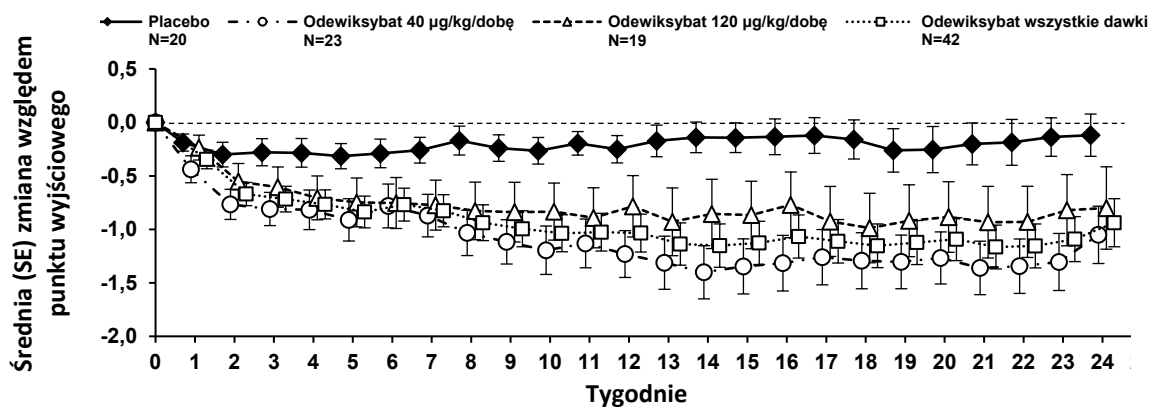
^bNa podstawie średnich najmniejszych kwadratów z analizy modelu kowariancji z wyjściowymi wynikami świądu w dzień i w nocy jako zmiennymi towarzyszącymi oraz grupą leczenia i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

Rycina 1: Średnia ($\pm$ SE) zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) w czasie względem punktu wyjściowego



Liczba pacjentów							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę	23	21	21	20	15	14	17
120 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę	19	19	16	16	11	11	15
Wszystkie dawki	42	40	37	36	26	25	32

Rycina 2: Średnia ($\pm$ SE) zmiana w skali nasilenia świądu (drapania) w czasie względem punktu wyjściowego



Liczba pacjentów																											
Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	13	12		
40 µg/kg mc. na dobę	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17		
120 µg/kg mc. na dobę	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		
Wszystkie dawki	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		

Analogicznie do wyników dotyczących zmniejszenia świądu (drapania) odewiksybat zmniejszał również odsetek dni, gdy pacjent wymagał łagodzenia świądu, a także pomocy w zasypianiu i spania z opiekunem. Leczenie odewiksybatem wiązało się także z poprawą wyjściowych wyników badań czynnościowych wątroby (tabela 5). Przedstawiono także wpływ odewiksybatu na parametry wzrostu w ciągu 24 tygodni.

Tabela 5: Porównanie wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia pod względem wzrostu i wątrobowych parametrów biochemicznych u pacjentów z PFIC w pierwszym badaniu

Punkt końcowy dotyczący skuteczności	Placebo (N=20)	Odewiksybat		
		40 µg/kg mc. na dobę (N=23)	120 µg/kg mc. na dobę (N=19)	Ogółem (N=42)
Aminotransferaza alaninowa (U/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Zmiana do tygodnia 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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)
Aminotransferaza asparaginianowa (U/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Zmiana do tygodnia 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bilirubina całkowita (µmol/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Zmiana do tygodnia 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Wyniki standaryzowane wzrostu (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Zmiana do tygodnia 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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)
Wyniki standaryzowane masy ciała (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Zmiana do tygodnia 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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)

^aNa podstawie średnich najmniejszych kwadratów z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) z wartością wyjściową jako zmienną towarzyszącą oraz grupą leczenia, wizytą, interakcją leczenie-wizyta, interakcją leczenie-wartość wyjściowa i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

Drugie badanie stanowi śródkresowe odcięcie danych z trwającego 72-tygodniowego badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z PFIC otrzymujących produkt leczniczy Bylvay w dawce 120 µg/kg mc. na dobę. U 79 pacjentów (PFIC1 [22%], PFIC2 [51%], PFIC3 [5%] lub PFIC6 [1%]) otrzymujących dawkę 120 µg/kg mc. na dobę przez maksymalnie 48 tygodni zaobserwowano trwały wpływ na zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz poprawę wyników świadku i aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej. Spośród tych 79 pacjentów 45 poddano ocenie po upływie co najmniej 48 tygodni leczenia odewiksybatem, w tym 13 pacjentów z PFIC1, 30 z PFIC2, 1 pacjent z PFIC3 i 1 pacjent z PFIC6; odpowiednio 9, 21, 4 i 0 pacjentów nie ukończyło jeszcze 48 tygodni leczenia i nadal uczestniczyło w badaniu w momencie odcięcia danych. Łącznie 7 pacjentów z PFIC2 przerwało leczenie odewiksybatem przed upływem 48 tygodni. Poprawa wyników standaryzowanych wzrostu i masy ciała wskazuje na przyspieszenie wzrostu i możliwość odrobienia strat w tym zakresie u rosnących dzieci.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bylvay w populacji dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy; stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Odewiksybat w minimalnym stopniu ulega wchłanianiu po podaniu doustnym; dane na temat biodostępności bezwzględnej w organizmie ludzkim nie są dostępne, a szacowana biodostępność względna wynosi $<1\%$. Maksymalne stężenie odewiksybatu w osoczu ($C_{\max}$) jest osiągane w ciągu 1 do 5 godzin. Symulowane wartości $C_{\max}$ w populacji dzieci i młodzieży z PFIC dla dawek 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę to odpowiednio 0,211 ng/ml i 0,623 ng/ml, a wartości AUC to odpowiednio 2,26 $\text{ng} \times \text{h/ml}$ i 5,99 $\text{ng} \times \text{h/ml}$. Obserwuje się minimalną kumulację odewiksybatu po podawaniu raz na dobę.

Wpływ pokarmów

Ogólnoustrojowa ekspozycja na odewiksybat nie warunkuje jego skuteczności. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wpływu pokarmów. Jednoczesne spożycie wysokotłuszczowego posiłku (800-1000 kalorii, przy około 50% udziale tłuszczu w całkowitej wartości kalorycznej posiłku) powodowało spadek $C_{\max}$ i AUC_{0-24} odpowiednio o około 72% i 62% w porównaniu z podawaniem na czczo. W przypadku wsypania odewiksybatu do musu jabłkowego obserwowano spadek $C_{\max}$ i AUC_{0-24} odpowiednio o około 39% i 36% w porównaniu z podawaniem na czczo. Biorąc pod uwagę brak zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej i konieczność wsypywania zawartości kapsułki odewiksybatu do jedzenia w przypadku młodszych dzieci, odewiksybat może być podawany z posiłkiem.

Dystrybucja

Odewiksybat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w ponad 99%. Średnia pozorna objętość dystrybucji (V/F) skorygowana o masę ciała u dzieci dla schematów dawkowania 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę wynosi odpowiednio 40,3 i 43,7 l/kg.

Metabolizm

Odewiksybat jest metabolizowany w organizmie ludzkim w minimalnym stopniu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dorosłym pojedynczej dawki 3000 μg odewiksybatu znakowanego izotopem średni procentowy odzysk podanej dawki wyniósł 82,9% w kale i mniej niż 0,002% w moczu. Ponad 97% radioaktywności w kale stanowiła niezmienną postać odewiksybatu.

Średnie wartości pozornego całkowitego klirensu znormalizowanego względem masy ciała CL/F u dzieci przy schematach dawkowania 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę wynoszą odpowiednio 26,4 i 23,0 l/kg/h, a średni okres półtrwania to około 2,5 godziny.

Liniiowość lub nieliniiowość

Wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-t} zwiększają się wraz ze wzrostem dawki w sposób proporcjonalny; niemniej ze względu na wysoką zmienność międzyosobniczą sięgającą około 40% nie można precyzyjnie oszacować proporcjonalności względem dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ze względu na mechanizm i miejsce działania odewiksybatu w przewodzie pokarmowym nie obserwuje się zależności między ekspozycją ogólnoustrojową a skutkami klinicznymi. Nie ustalono także zależności reakcji od dawki w badanym zakresie dawek 10-200 µg/kg mc. na dobę oraz w odniesieniu do parametrów farmakodynamicznych C4 i FGF19.

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce odewiksybatu w zależności od wieku, płci i rasy.

Zaburzenia czynności wątroby

Większość pacjentów z PFIC wykazuje jakiś stopień zaburzeń czynności wątroby ze względu na swoją chorobę. Metabolizm wątrobowy nie stanowi istotnej drogi eliminacji odewiksybatu. Analiza danych z kontrolowanego placebo badania u pacjentów z PFIC typu 1 i 2 nie wykazała istotnego klinicznie wpływu łagodnych zaburzeń czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę odewiksybatu. Choć wartości CL/F skorygowanego o masę ciała były niższe, a wartości V/F skorygowanego o masę ciała były wyższe u dzieci z PFIC i zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Childa-Pugha w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami, profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ale wpływ tych zaburzeń powinien być niewielki ze względu na małą ekspozycję ogólnoustrojową i fakt, że odewiksybat nie jest wydalany z moczem.

Badania *in vitro*

W badaniach *in vitro* odewiksybat nie hamował aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6 w stężeniach istotnych klinicznie, ale wykazano, że jest inhibitorem CYP3A4/5.

Odewiksybat nie hamuje transporterów P-gp, białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), transporterów anionów organicznych (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportera kationów organicznych (OCT2) ani białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE1 lub MATE2-K).

Odewiksybat nie jest substratem BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

U ciężarnych samic królika rasy białej nowozelandzkiej obserwowano przedwczesny poród/poronienie u dwóch samic królika otrzymujących odewiksybat w okresie organogenezy płodu przy wielokrotności ekspozycji $\geq 2,3$ oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC₀₋₂₄ całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu). We wszystkich grupach dawek zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i pobierania pokarmu u samicy (przejściowe przy wielokrotności ekspozycji równej 1,1 oczekiwanej ekspozycji klinicznej).

Począwszy od wielokrotności ekspozycji równej 1,1 klinicznej ekspozycji u człowieka (na podstawie AUC₀₋₂₄ całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), u 7 płodów (1,3% wszystkich płodów samic otrzymujących odewiksybat) we wszystkich grupach dawek występowały wady układu

sercowo-naczyniowego (tj. uchylek komory, mała komora i poszerzony łuk aorty). Wad tych nie obserwowano przy podawaniu odewiksybatu ciężarnym samicom szczura. Ze względu na wyniki badań na królikach nie można wykluczyć wpływu odewiksybatu na rozwój układu sercowo-naczyniowego.

Odewiksybat nie miał wpływu na wydajność reprodukcyjną, płodność, rozwój zarodkowo-płodowy ani badania rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów przy ekspozycji równej 133-krotności oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC_{0-24} całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), w tym u młodych (ekspozycja równa 63-krotności oczekiwanej ekspozycji u ludzi).

Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt. W badaniach na zwierzętach nie mierzono zawartości odewiksybatu w mleku. W badaniu toksyczności rozwojowej przed- i pourodzeniowej na szczurach wykazano ekspozycję u osesków karmiących samic (3,2-52,1% stężenia odewiksybatu w osoczu karmiących samic). Dlatego też istnieje możliwość przenikania odewiksybatu do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza Ph. Eur

Otoczka kapsułki

Bylvay 200 µg i 600 µg kapsułki twarde

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Bylvay 400 µg i 1 200 µg kapsułki twarde

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak Ph. Eur.
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Szwecja
e-mail: medinfo@albireopharma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.