

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 200 microgram harde capsules
Bylvay 400 microgram harde capsules
Bylvay 600 microgram harde capsules
Bylvay 1200 microgram harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bylvay 200 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 200 microgram odevixibat

Bylvay 400 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 400 microgram odevixibat

Bylvay 600 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 600 microgram odevixibat

Bylvay 1200 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 1200 microgram odevixibat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Bylvay 200 microgram harde capsules

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, opake dop en witte, opake romp, met het opschrift "A200" in zwarte inkt.

Bylvay 400 microgram harde capsules

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, opake dop en witte, opake romp, met het opschrift "A400" in zwarte inkt.

Bylvay 600 microgram harde capsules

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, opake dop en romp, met het opschrift "A600" in zwarte inkt.

Bylvay 1200 microgram harde capsules

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, opake dop en romp, met het opschrift "A1200" in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bylvay is geïndiceerd voor de behandeling van progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden of ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door en uitgevoerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van PFIC.

Dosering

De aanbevolen dosis odevixibat is 40 µg/kg eenmaal daags 's ochtends oraal toegediend. Odevixibat kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Tabel 1 vermeldt de sterkte en het aantal capsules dat op basis van het lichaamsgewicht dagelijks moet worden toegediend om bij benadering tot een dosering van 40 µg/kg/dag te komen.

Tabel 1: Aantal benodigde capsules Bylvay om de nominale dosis van 40 µg/kg/dag te bereiken

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal capsules van 200 µg		Aantal capsules van 400 µg
4 tot < 7,5	1	of	N.v.t.
7,5 tot < 12,5	2	of	1
12,5 tot < 17,5	3	of	N.v.t.
17,5 tot < 25,5	4	of	2
25,5 tot < 35,5	6	of	3
35,5 tot < 45,5	8	of	4
45,5 tot < 55,5	10	of	5
≥ 55,5	12	of	6

Vetgedrukte sterkten/aantallen van capsules worden aanbevolen, omdat deze naar verwachting makkelijk toe te dienen zijn.

Dosisescalatie

Na aanvang van de behandeling met odevixibat kan bij sommige patiënten geleidelijk een verbetering in pruritus en een daling van het serumgalzuur optreden. Als na drie maanden ononderbroken behandeling geen adequate klinische respons is bereikt, kan de dosis worden verhoogd tot 120 µg/kg/dag (zie rubriek 4.4).

Tabel 2 vermeldt de sterkte en het aantal capsules dat op basis van het lichaamsgewicht dagelijks moet worden toegediend om bij benadering tot een dosering van 120 µg/kg/dag te komen, met een maximale dagelijkse dosis van 7200 µg per dag.

Tabel 2: Aantal benodigde capsules Bylvay om de nominale dosis van 120 µg/kg/dag te bereiken

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal capsules van 600 µg		Aantal capsules van 1200 µg
4 tot < 7,5	1	of	N.v.t.
7,5 tot < 12,5	2	of	1
12,5 tot < 17,5	3	of	N.v.t.
17,5 tot < 25,5	4	of	2
25,5 tot < 35,5	6	of	3
35,5 tot < 45,5	8	of	4
45,5 tot < 55,5	10	of	5
≥ 55,5	12	of	6

Vetgedrukte sterkten/aantallen van capsules worden aanbevolen, omdat deze naar verwachting makkelijk toe te dienen zijn.

Voor patiënten bij wie na zes maanden ononderbroken dagelijkse behandeling met odevixibat geen behandelvoordeel kan worden vastgesteld, moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Gemiste doses

Als een dosis odevixibat wordt gemist, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen, zonder de eenmaaldaagse dosis te overschrijden.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van odevixibat bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte waarvoor hemodialyse nodig is (zie rubriek 5.2). Vanwege de verwaarloosbare uitscheiding via de nieren, is er echter geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Odevixibat is onvoldoende bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Vanwege de minimale absorptie is geen dosisaanpassing vereist, maar extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer odevixibat wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van odevixibat bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Bylvay is bestemd voor oraal gebruik. Het middel moet 's ochtends worden ingenomen, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

De grotere capsules (200 µg en 600 µg) zijn bedoeld om te worden geopend om de inhoud over voedsel of in een vloeistof te strooien, maar ze mogen ook in hun geheel worden doorgeslikt.

De kleinere capsules (400 µg en 1200 µg) zijn bedoeld om in hun geheel te worden doorgeslikt, maar ze mogen ook worden geopend om de inhoud over voedsel of in een vloeistof te strooien.

Als de capsule in haar geheel wordt doorgeslikt, moet de patiënt aangegeven worden de capsule 's ochtends in te nemen met een glas water.

Toediening in zacht voedsel

Voor het openen van capsules en het strooien van de inhoud over zacht voedsel moet de patiënt de volgende instructies krijgen:

- Doe een beetje (30 ml/2 eetlepels) zacht voedsel (yoghurt, appelmoes, havermoutpap, geprikte banaan, wortelpuree, chocoladepudding of rijstepap) in een kom. Het voedsel moet op kamertemperatuur of kouder zijn.
- Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast, draai in tegengestelde richtingen en trek de capsule uit elkaar om de inhoud te legen in de kom met zacht voedsel. Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven.
- Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
- Meng de bolletjes voorzichtig met een lepel door het zachte voedsel.
- Neem de hele dosis onmiddellijk na het mengen in. Bewaar het mengsel niet om later te gebruiken.
- Drink een glas water na de dosis.
- Gooi alle lege capsulehulzen weg.

Toediening in vloeistoffen (hiervoor is een doseerspuit voor orale toediening nodig)

Voor het openen van capsules en het strooien van de inhoud in een vloeistof moet de verzorger de volgende instructies krijgen:

- Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast, draai in tegengestelde richtingen en trek de capsule uit elkaar om de inhoud te legen in een kleine mengbeker. Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven.
- Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
- Voeg 1 theelepel (5 ml) van een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) toe. Laat de bolletjes ongeveer 5 minuten in de vloeistof zitten, zodat ze helemaal nat kunnen worden (de bolletjes lossen niet op).
- Plaats na 5 minuten de punt van de doseerspuit voor orale toediening helemaal in de mengbeker. Trek de zuiger van de spuit langzaam op om het vloeistof/bolletjesmengsel in de spuit op te zuigen. Druk de zuiger voorzichtig weer omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel terug in de mengbeker te spuiten. Herhaal dit 2 tot 3 keer om ervoor te zorgen dat de bolletjes volledig door de vloeistof worden gemengd (de bolletjes lossen niet op).
- Trek de volledige inhoud op in de spuit door de zuiger tot aan het einde van de spuit te trekken.
- Plaats de punt van de spuit voor in de mond van het kind tussen de tong en de zijkant van de mond en druk vervolgens de zuiger omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel tussen de tong en de zijkant van de mond van het kind te spuiten. Spuit geen vloeistof/bolletjes achter in de keel van het kind, want dit kan kokhalzen of verslikken veroorzaken.
- Indien er wat bolletjes/vloeistofmengsel achterblijven in de mengbeker, herhaalt u de vorige stap totdat de volledige dosis is toegediend. Het mengsel mag niet worden bewaard om later te gebruiken.
- Laat het kind na de toediening moedermelk, zuigelingenvoeding of een andere voor de leeftijd geschikte vloeistof drinken.
- Gooi alle lege capsulehulzen weg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Enterohepatische circulatie

Voor het werkingsmechanisme van odeixibat is het nodig dat de enterohepatische circulatie van galzuren en het transport van galzout naar de galkanaaltjes in stand blijft. Aandoeningen, geneesmiddelen of chirurgische procedures die een negatieve invloed hebben op ofwel de gastro-intestinale motiliteit, ofwel de enterohepatische circulatie van galzuren, met inbegrip van het transport van galzouten naar galkanaaltjes, kunnen de werkzaamheid van odeixibat verminderen. Daarom zullen bijvoorbeeld patiënten met PFIC2 bij wie het galzoutexportpomp (BSEP)-eiwit volledig afwezig is of niet functioneert (d.w.z. patiënten met PFIC2, subtype BSEP3) niet reageren op odeixibat.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van odeixibat bij andere PFIC-subtypen dan 1 en 2.

Diarree

Diarree is gemeld als vaak voorkomende bijwerking van odeixibat. Diarree kan tot uitdroging leiden. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd om tijdens episoden van diarree voldoende hydratatie te waarborgen (zie rubriek 4.8). Onderbreking of stopzetting van de behandeling kan nodig zijn bij aanhoudende diarree.

Levermonitoring

Verhogingen van leverenzym- en bilirubinespiegels zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met odeixibat. Beoordeling van leverfunctietesten wordt aanbevolen voor alle patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling met odeixibat, met monitoring volgens de standaard klinische praktijk. Bij patiënten met verhoogde leverfunctiewaarden en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) moet worden overwogen om vaker controles uit te voeren.

Absorptie van in vet oplosbare vitaminen

Voor alle patiënten wordt aanbevolen om, voordat behandeling met odeixibat wordt ingesteld, de spiegels van in vet oplosbare vitaminen (vitamine A, D, E) en de internationaal genormaliseerde ratio (INR) te beoordelen en volgens de standaard klinische praktijk te controleren. Als een deficiëntie van in vet oplosbare vitaminen wordt vastgesteld, moet aanvullende therapie worden voorgeschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Transporteiwitgedieerde interacties

Odeixibat is een substraat voor het effluxtransporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Bij volwassen, gezonde proefpersonen verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke P-gp-remmer itraconazol de plasmablootstelling van één enkele dosis odeixibat 7200 µg met ongeveer 50-60%. Deze verhoging wordt klinisch niet relevant geacht. Er werden *in vitro* geen andere mogelijk relevante transporteiwitgedieerde interacties vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Cytochroom P450-gedieerde interacties

In vitro induceerde odeixibat geen CYP-enzymen (zie rubriek 5.2).

In *in vitro*-onderzoeken werd aangetoond dat odeixibat CYP3A4/5 remde (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen, gezonde proefpersonen verlaagde het gelijktijdig gebruik van odeixibat het oppervlak onder de curve (AUC) van midazolam oraal (een CYP3A4-substraat) met 30% en de blootstelling aan 1-OH-midazolam met minder dan 20%, wat klinisch niet relevant wordt geacht.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties met UDCA en rifampicine.

In een onderzoek naar interacties met een lipofiel oraal combinatieanticonceptivum dat ethinylestradiol (EE) (0,03 mg) en levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) bevat, uitgevoerd bij gezonde volwassen vrouwen, had het gelijktijdig gebruik van odeixibat geen invloed op de AUC van LVN en nam de AUC van EE af met 17%, wat niet wordt beschouwd als klinisch relevant. Onderzoeken naar interacties met andere lipofiele geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd. Daarom kan een effect op de absorptie van andere in vet oplosbare geneesmiddelen niet worden uitgesloten.

In klinische onderzoeken werden bij sommige patiënten die odeixibat kregen verlaagde spiegels van in vet oplosbare vitaminen waargenomen. De spiegels van in vet oplosbare vitaminen moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij pediatrische patiënten. Er worden geen verschillen verwacht tussen volwassen en pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken wanneer ze worden behandeld met odevixibat.

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van odevixibat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Odevixibat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of odevixibat of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van odevixibat in dierlijke melk (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met odevixibat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoeken wijzen niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of voortplanting (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Odevixibat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking was diarree (30,6%). Andere gemelde bijwerkingen waren lichte tot matige verhogingen van bloed bilirubine (24,8%), ALAT (14%) en ASAT (9,1%), braken (16,5%), maagpijn (11,6%), en verlaagde vitamine-D- (11%) en -E-spiegels (5%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De tabel vermeldt bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn vastgesteld bij patiënten met PFIC in de leeftijd van 4 maanden tot 25 jaar (mediane leeftijd: 3 jaar en 7 maanden).

De bijwerkingen zijn naar systeem/orgaanklasse gerangschikt volgens de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen bij patiënten met PFIC

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	diarree ^a , braken buikpijn ^b ,
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	verhoogd bloed bilirubine, verhoogde ALAT
	Vaak	hepatomegalie, verhoogde ASAT
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	vitamine-D-deficiëntie
	Vaak	vitamine-E-deficiëntie

^a Gebaseerd op de gecombineerde frequentie van diarree, hemorragische diarree en zachte ontlasting

^b Met inbegrip van boven- en onderbuikpijn

ALAT = alanine aminotransferase

ASAT = aspartaat aminotransferase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

De meest voorkomende gastro-intestinale bijwerking in klinische studies was diarree. De bijwerkingen diarree, hemorragische diarree en zachte ontlasting waren van korte duur: de meeste duurden ≤ 5 dagen. De meeste gevallen van diarree waren licht tot matig qua intensiteit en niet ernstig van aard. Dosisverlaging, onderbreking van de behandeling en stopzetten van de behandeling wegens diarree werd gerapporteerd bij enkele patiënten die intraveneuze of orale hydratatie nodig hadden wegens diarree (zie rubriek 4.4).

Andere vaak gemelde gastro-intestinale aandoeningen waren braken en buikpijn (inclusief boven- en onderbuikpijn), die allemaal niet ernstig, licht tot matig van aard waren en over het algemeen geen aanpassing van de dosis vereisten.

Lever- en galaandoeningen

De meest voorkomende leverbijwerkingen waren verhogingen van de bilirubine-, ASAT- en ALAT-waarden in het bloed. De meerderheid hiervan was licht tot matig qua ernst. Onderbreking van de behandeling vanwege verhogingen in leverfunctietests is vastgesteld bij patiënten met PFIC die behandeld werden met odeixibat. De meeste afwijkingen in ALAT-, ASAT- en bilirubinewaarden waren gerelateerd aan de onderliggende ziekte, evenals aan intermitterende gelijktijdige virus- of infectieziekten, die vaak voorkomen op de leeftijd van de patiënten. Daarom wordt monitoring van leverfunctietests aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vanwege de verminderde afgifte van galzuren in de darm en malabsorptie, lopen patiënten met PFIC risico op een tekort aan in vet oplosbare vitaminen (zie rubriek 4.4). Verlagen van vitaminespiegels werden waargenomen tijdens langdurige behandeling met odeixibat; de meerderheid van deze patiënten reageerde op passende vitaminesuppletie. Deze voorvallen waren mild qua intensiteit en leidden niet tot stopzetting van odeixibat.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot symptomen die het gevolg zijn van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van het geneesmiddel, voornamelijk diarree en gastro-intestinale effecten.

De maximale dosis die in klinische onderzoeken werd toegediend aan gezonde proefpersonen was odeixibat 10000 µg als enkelvoudige dosis, zonder dat dit nadelige gevolgen had.

Bij overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten de nodige ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gal- en levertherapeutica, overige galtherapeutica, ATC-code: A05AX05

Werkingsmechanisme

Odevixibat is een reversibele, krachtige, selectieve remmer van het ileaal galzuurtransporteiwit (IBAT).

Farmacodynamische effecten

Odevixibat werkt lokaal in het distale ileum om de heropname van galzuren te verlagen en de klaring van galzuren te verhogen via het colon, waardoor de serumconcentratie van galzuren daalt. De mate waarin de galzuren in serum afnemen, correleert niet met de systemische farmacokinetiek.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Bylvay werd beoordeeld bij patiënten met PFIC in twee fase 3-onderzoeken en in een fase 2-onderzoek voor dosisbepaling (A4250-003) bij pediatrische patiënten met cholestatische leverziekte, waaronder PFIC. Studie A4250-005 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een looptijd van 24 weken dat werd uitgevoerd onder 62 patiënten met een bevestigde diagnose van PFIC type 1 of type 2. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar placebo of 40 of 120 µg/kg/dag odevixibat en gestratificeerd op basis van PFIC-type (1 of 2) en leeftijd (6 maanden tot 5 jaar, 6 tot 12 jaar, en 13 tot ≤ 18 jaar). Patiënten met pathologische variaties van het ABCB11-gen die voorspellend zijn voor de volledige afwezigheid van het BSEP-eiwit en patiënten met een ALAT > 10 × ULN of bilirubine > 10 × ULN werden uitgesloten. Bij 13% van de patiënten was eerder een biliare diversie aangelegd. Patiënten die studie A4250-005 voltooiden, kwamen in aanmerking voor deelname aan studie A4250-008, een open-label uitbreidingsonderzoek met een looptijd van 72 weken. In totaal namen 116 patiënten deel aan A4250-008, waaronder 37 patiënten die odevixibat kregen in studie A4250-005, en 79 patiënten die nog niet eerder behandeld waren. De resultaten werden geanalyseerd voor studie A4250-005, en gepoold voor studie A4250-005 en A4250-008, wat neerkomt op 96 weken behandeling voor patiënten die de behandeling met odevixibat in beide studies voltooiden. Het primaire eindpunt in studies A4250-005 en A4250-008 was het percentage patiënten bij wie de nuchtere serumgalzuurspiegels minimaal 70% waren gedaald of die in week 24 een niveau van ≤ 70 µmol/l bereikten.

Een secundair eindpunt was het percentage positieve beoordelingen van pruritus op patiëntniveau tijdens de 24 weken durende behandelperiode op basis van een instrument voor door een waarnemer gemelde resultaten (*Observer-Reported Outcome*, ObsRO). Een positieve beoordeling van pruritus was een score van ≤ 1 of een verbetering van minimaal 1 punt ten opzichte van baseline. Pruritusbeoordelingen werden 's ochtends en 's avonds uitgevoerd aan de hand van een 5-puntsschaal (0-4). Andere secundaire eindpunten waren onder meer wijzigingen in groei, slaapparameters (volgens ObsRO) en ALAT vanaf baseline tot het eind van de behandeling.

De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten in studie A4250-005 was 3,2 (0,5 tot 15,9) jaar; 50% was mannelijk en 84% was wit. 27% van de patiënten had PFIC type 1 en 73% had PFIC type 2. Bij baseline werd 81% van de patiënten behandeld met UDCA, 66% met rifampicine en 89% met UDCA en/of rifampicine. De leverfunctiestoornis bij baseline volgens de Child-Pugh-classificatie was bij 66% van de patiënten licht en bij 34% van de patiënten matig. De gemiddelde (SD) eGFR bij baseline was 164 (30,6) ml/min/1,73 m². De gemiddelde (SD) ALAT, ASAT en bilirubinespiegels bij baseline waren respectievelijk 99 (116,8) E/l, 101 (69,8) E/l, en 3,2 (3,57) mg/dl. De gemiddelde (SD) pruritussscore (bereik: 0-4) en serumgalzuurspiegels bij baseline waren vergelijkbaar bij patiënten die met odevixibat werden behandeld (respectievelijk 2,9 [0,089] en 252,1 [103,0] µmol/l), en patiënten die met placebo werden behandeld (respectievelijk 3,0 [0,143] en 247,5 [101,1] µmol/l). Demografische kenmerken en kenmerken bij baseline van de gepoolde fase 3-populatie waren over het algemeen consistent met de populatie uit studie A4250-005. 36 (30%) van de patiënten hadden PFIC type 1; 70 (58%) hadden PFIC type 2; 7 (6%) hadden PFIC type 3; 4 (3%) hadden een episodische vorm van PFIC en 2 (2%) hadden ofwel PFIC type 4 of PFIC type 6.

Tabel 4 toont de resultaten van de vergelijking van de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten in studie A4250-005 tussen odevixibat en placebo. Deze gegevens worden voor de behandelperiode van 24 weken grafisch weergegeven in figuur 1 (galzuren in serum) en figuur 2 (krabscores).

Tabel 4: Vergelijking van belangrijke werkzaamheidsuitkomsten voor odevixibat vs. placebo voor de behandelperiode van 24 weken bij patiënten met PFIC in studie A4250-005

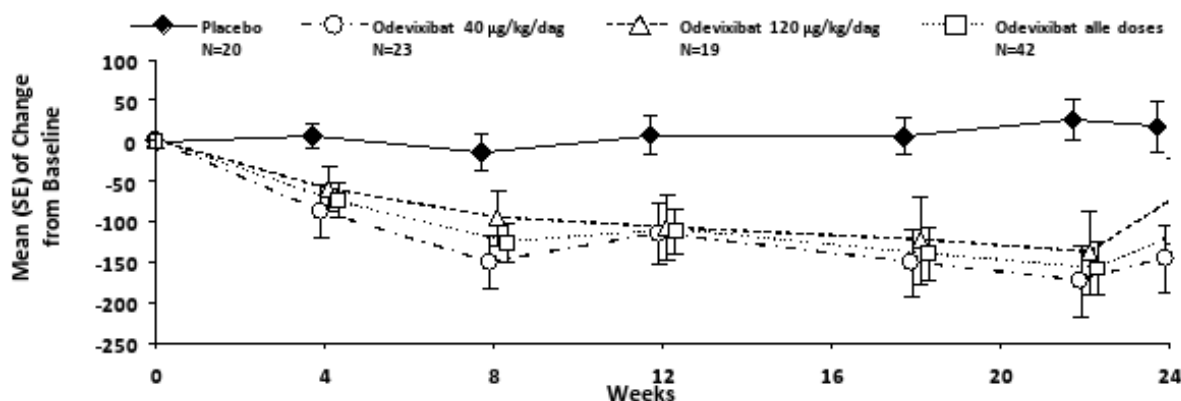
Werkzaamheidseindpunt	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/dag (N=23)	120 µg/kg/dag (N=19)	Totaal (N=42)
Percentage patiënten met verlaagde serumgalzuren aan het eind van de behandeling (responders^a)				
n (%) (95%-BI)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Vershil in percentage vs. placebo (95%-BI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Eenzijdige p-waarde ^b		0,0015	0,0174	0,0015
Percentage positieve pruritusbeoordelingen tijdens de behandelperiode				
Percentage	28,74	58,31	47,69	53,51
Vershil in percentage (SE) vs. placebo (95%-BI) ^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)

^a Responders werden gedefinieerd als minstens 70% verlaging van serumgalzuurconcentratie ten opzichte van de baseline of het bereiken van een niveau ≤ 70 µmol/l.

^b Gebaseerd op de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd op basis van PFIC-type. P-waarden voor de dosisgroepen zijn gecorrigeerd voor multiplicitéit.

^c Gebaseerd op kleinstekwadratengemiddelden van een analyse van het covariantiemodel met dag- en nachtscores voor pruritus bij baseline als covariaten en behandelingsgroep en stratificatiefactoren (PFIC-type en leeftijdscategorie) als vaste effecten.

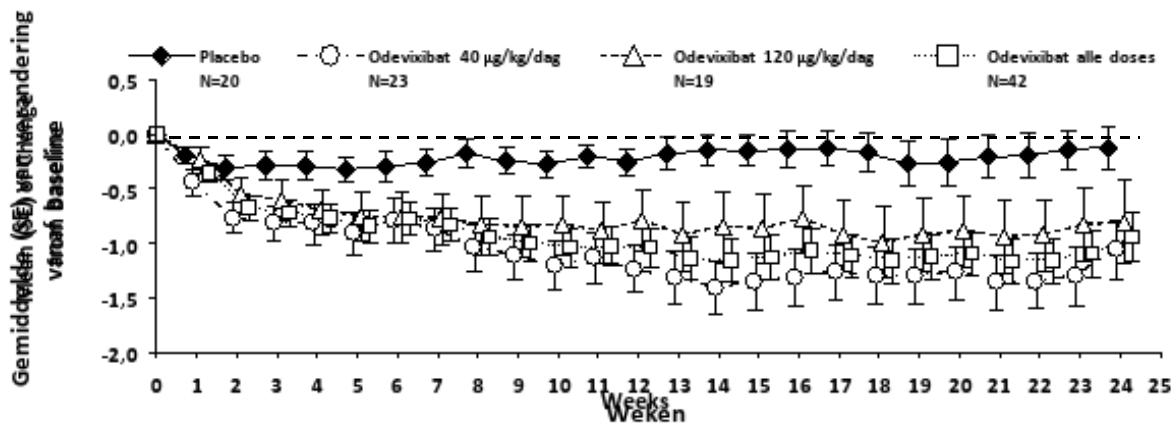
Figuur 1: Gemiddelde (\pm SE) verandering vanaf baseline in serumgalzuurconcentratie (µmol/l) in de loop van de tijd



Aantal patiënten

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
Alle doses	42	40	37	36	26	25	32

Figuur 2: Gemiddelde (\pm SE) verandering vanaf baseline in beoordeling van de ernst van pruritus (krabben) in de loop van de tijd



Aantal patiënten

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg/dag	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	19	17
120 µg/kg/dag	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Alle doses	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31	

In overeenstemming met de resultaten ten aanzien van de vermindering van pruritus (krabben), verminderde odevixibat het percentage dagen dat de patiënt geruststelling nodig had, en patiënten hadden minder vaak hulp nodig bij het in slaap vallen en op minder dagen behoefte om bij een verzorger te slapen. Behandeling met odevixibat leidde ook tot verbeteringen ten opzichte van baseline in de uitslagen van leverfunctietesten (tabel 5). Het effect van odevixibat op groeiparameters in de loop van 24 weken wordt eveneens weergegeven.

Tabel 5: Vergelijking van werkzaamheidsuitkomsten voor groei en biochemische leverparameters voor odevixibat vs. placebo voor de behandelperiode van 24 weken bij patiënten met PFIC in studie A4250-005

Werkzaamheidseindpunt	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/dag (N=23)	120 µg/kg/dag (N=19)	Totaal (N=42)
Alanineaminotransferase (E/I) (gemiddelde [SE])				
Baseline	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Verandering tot week 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^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)
Aspartaataminotransferase (E/I) (gemiddelde [SE])				
Baseline	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Verandering tot week 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Totaalbilirubine (µmol/l) (gemiddelde [SE])				
Baseline	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Verandering tot week 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-scores voor lengte (gemiddelde [SE])				
Baseline	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Verandering tot week 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^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)
Z-scores voor gewicht (gemiddelde [SE])				
Baseline	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Verandering tot week 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^a		0,28 (0,14) (-0,01; 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22; 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08; 0,44)

^a Gebaseerd op kleinstekwadratengemiddelden van een gemengd model met herhaalde metingen (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) met de baselinewaarde als covariaat en de behandelingsgroep, het bezoek, de interactie behandeling volgens bezoek, de interactie behandeling volgens baseline en stratificatiefactoren (PFIC-type en leeftijdscategorie) als vaste effecten.

In de gepoolde fase 3-analyse was de mediane duur van blootstelling bij de 121 patiënten die ten minste één dosis odevixibat ontvangen hadden 102,0 weken. 87 (72%) van de 121 patiënten kregen \geq 72 weken behandeling met odevixibat.

Na 24 weken was 36% van de patiënten serumgalzuur-responder (N=112); dit effect hield aan tot week 72, toen 44% serumgalzuur-responder was (N=85). De prurituscore verbeterde consistent met 63,5% na 24 weken (N=102) en 72,3% na 72 weken (N=76).

Het percentage serumgalzuur-responders na 72 weken voor patiënten met PFIC1 was 25% (7 van de 28 patiënten), 49% (22 van de 45) voor PFIC2 en 67% (8 van de 12) voor patiënten met andere types PFIC. Positieve pruritusbeoordelingen op patiëntniveau over 72 weken waren vergelijkbaar bij patiënten met PFIC1 (N=24) en PFIC2 (N=43), met responspercentages van respectievelijk 69% en 70%. In de subgroep van patiënten met andere types PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 en episodische PFIC, N=9) was 91% responder.

De gemiddelde (SD) veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde na 72 weken van ALAT, ASAT en totaal bilirubine in de gepoolde fase 3-groep waren respectievelijk -25,88 (119,18) U/l (N=78), -9,38 (69,279) U/l (N=79) en -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dl) (N=79). De resultaten voor GGT waren variabel. Er werd een consistente en substantiële verbetering in groei waargenomen tijdens langdurige behandeling met odevixibat. De gemiddelde z-scores voor lengte en gewicht verbeterden respectievelijk tot -1,26 en -0,75 na 72 weken, wat neerkomt op gemiddelde (SD) veranderingen van respectievelijk 0,44 (0,705) (N=76) en 0,42 (0,762) (N=77).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was

om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiemiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Odevixibat wordt minimaal geabsorbeerd na orale toediening. Er zijn geen gegevens over de absolute biologische beschikbaarheid bij mensen en de geschatte relatieve biologische beschikbaarheid is < 1%. De piekplasmaconcentratie (C_{max}) van odevixibat wordt binnen 1 tot 5 uur bereikt. De gesimuleerde C_{max} -waarden bij een populatie van pediatrische PFIC-patiënten voor de doses van 40 en 120 µg/kg/dag waren respectievelijk 0,211 ng/ml en 0,623 ng/ml, en de AUC-waarden waren respectievelijk $2,26 \text{ ng} \times \text{u/ml}$ en $5,99 \text{ ng} \times \text{u/ml}$. Odevixibat vertoont minimale accumulatie na een eenmaaldaagse dosis.

Effect van voedsel

De systemische blootstelling aan odevixibat heeft geen voorspellende waarde voor de werkzaamheid. Dosisaanpassingen met het oog op effecten van voedsel worden daarom niet nodig geacht. Gelijktijdige toediening van een maaltijd met een hoog vetgehalte (800-1000 calorieën, waarbij ongeveer 50% van de totale calorische inhoud van de maaltijd afkomstig was van vet) resulteerde in dalingen van ongeveer 72% en 62% in respectievelijk de C_{max} en de AUC_{0-24} , vergeleken met toediening op nuchtere maag. Wanneer odevixibat over appelmoes werd gestrooid, werden dalingen van ongeveer 39% en 36% in respectievelijk de C_{max} en de AUC_{0-24} waargenomen, vergeleken met toediening op nuchtere maag. Aangezien er geen verband is tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek, en de inhoud van de odevixibat-capsule voor jongere kinderen over voedsel gestrooid moet worden, kan odevixibat worden toegediend met voedsel.

Distributie

Meer dan 99% van odevixibat wordt gebonden aan humane plasmaproteïnen. Het gemiddelde voor lichaamsgewicht gecorrigeerde schijnbare distributievolume (V/F) bij pediatrische patiënten voor de doseringsschema's van 40 en 120 µg/kg/dag is respectievelijk 40,3 en 43,7 l/kg.

Biotransformatie

Odevixibat wordt bij de mens minimaal gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 3000 µg radioactief gelabeld odevixibat bij gezonde volwassenen werd gemiddeld 82,9% van de toegediende dosis teruggevonden in de feces, terwijl in de urine minder dan 0,002% werd teruggevonden. Vastgesteld werd dat ongewijzigde odevixibat meer dan 97% van de fecale radioactiviteit vertegenwoordigde.

De gemiddelde voor lichaamsgewicht genormaliseerde schijnbare totale klaring (CL/F) bij pediatrische patiënten voor de doseringsschema's van 40 en 120 µg/kg/dag is respectievelijk 26,4 en 23,0 l/kg/u, en de gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 2,5 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} en de AUC_{0-t} stijgen dosisproportioneel bij hogere doses. Als gevolg van de grote interindividuele variabiliteit (ongeveer 40%) is het echter niet mogelijk de dosisproportionaliteit nauwkeurig te berekenen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Overeenkomstig het mechanisme en de plaats van de werking van odevixibat in het spijsverteringskanaal is geen relatie tussen systemische blootstelling en klinische effecten waargenomen. Ook kon geen relatie tussen dosis en respons worden vastgesteld voor het onderzochte dosisbereik 10-200 µg/kg/dag en de farmacodynamische parameters C4 en FGF19.

Bijzondere populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van odevixibat waargenomen op basis van leeftijd, geslacht of ras.

Leverfunctiestoornis

De meerderheid van de patiënten met PFIC presenteerde zich met enige mate van leverfunctiestoornis als gevolg van de ziekte. Het levermetabolisme van odevixibat draagt niet in belangrijke mate bij aan de eliminatie van odevixibat. Uit analyse van de gegevens van een placebogecontroleerd onderzoek onder patiënten met PFIC-typen 1 en 2 bleek geen klinisch relevant effect van een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) op de farmacokinetiek van odevixibat. Hoewel de voor lichaamsgewicht gecorrigeerde CL/F-waarden lager en de voor lichaamsgewicht gecorrigeerde V/F-waarden hoger waren bij pediatrische patiënten met PFIC met Child-Pugh B in vergelijking met gezonde proefpersonen, was het veiligheidsprofiel tussen de patiëntgroepen vergelijkbaar. Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen klinische gegevens voor patiënten met een nierfunctiestoornis, maar gezien de lage systemische blootstelling en het feit dat odevixibat niet wordt uitgescheiden in urine, is het effect van een nierfunctiestoornis naar verwachting klein.

In vitro-onderzoeken

In *in vitro*-onderzoeken remde odevixibat CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 of 2D6 niet in klinisch relevante concentraties. Wel bleek het CYP3A4/5 te remmen.

Odevixibat is geen remmer van de transporteiwitten P-gp, borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), organisch aniontransporteiwit (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organisch kationtransporteiwit (OCT2) en multigeneesmiddelresistentie-eiwit (MATE1 of MATE2-K).

Odevixibat is geen BCRP-substraat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij zwangere witte konijnen van het ras Nieuw-Zeelander werd vroeggeboorte/spontane abortus waargenomen bij twee konijnen die odevixibat kregen tijdens de foetale organogenese bij een blootstelling van $\geq 2,3$ maal de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odevixibat). Afgenomen lichaamsgewicht en voedselinname van het moederdier werden waargenomen in alle dosisgroepen (van tijdelijke aard bij een blootstelling van 1,1 maal de verwachte blootstelling).

Vanaf de blootstelling van 1,1 maal de klinische blootstelling bij de mens (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odevixibat) werden bij 7 foetussen (1,3% van alle foetussen van aan odevixibat blootgestelde voedsters) in alle dosisgroepen cardiovasculaire defecten vastgesteld (d.w.z. ventriculair divertikel, klein ventrikel en verwijde aortaboog). Dergelijke malformaties werden niet waargenomen wanneer odevixibat werd toegediend aan zwangere ratten. Vanwege de bevindingen bij konijnen kan niet worden uitgesloten dat odevixibat een effect heeft op de cardiovasculaire ontwikkeling.

Odevixibat had geen effect op de voortplanting, vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling of prenatale/postnatale ontwikkeling in onderzoeken bij ratten bij een blootstelling van 133 maal de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odevixibat), met inbegrip van jonge dieren (blootstelling 63 maal de verwachte blootstelling bij de mens).

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van odevixibat in dierlijke melk.

De aanwezigheid van odevixibat in de moedermelk is niet gemeten bij dieronderzoeken. Blootstelling werd aangetoond bij de rittens van zogende moederdieren in het onderzoek bij ratten naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit (3,2-52,1% van de plasmaconcentratie van odevixibat van de zogende moederdieren). Het is daarom mogelijk dat odevixibat aanwezig is in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose

Omhulsel van de capsule

Bylvay 200 microgram en 600 microgram harde capsules
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Bylvay 400 microgram en 1200 microgram harde capsules
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol (E1520)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een knoeibestendige, kindveilige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.