|  |
| --- |
| Dieses Dokument ist die genehmigte Produktinformation für Bylvay, wobei die Änderungen seit dem vorherigen Verfahren, die sich auf die Produktinformationen auswirken (PSUSA/00010949/202401), nachverfolgt werden.  Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay |

**ANHANG I**

1. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

BT_1000x858pxDieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln

Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln

Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln

Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapseln

1. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bylvay 200 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H2O entsprechend 200 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 400 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H2O entsprechend 400 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 600 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H2O entsprechend 600 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 1200 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H2O entsprechend 1200 Mikrogramm Odevixibat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

1. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Bylvay 200 µg Hartkapseln

Kapsel der Größe 0 (21,7 mm x 7,64 mm) mit lichtundurchlässigem elfenbeinweißen Kapseloberteil und lichtundurchlässigem weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „A200“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 400 µg Hartkapseln

Kapsel der Größe 3 (15,9 mm x 5,82 mm) mit lichtundurchlässigem orangefarbenen Kapseloberteil und lichtundurchlässigem weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „A400“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 600 µg Hartkapseln

Kapsel der Größe 0 (21,7 mm x 7,64 mm) mit lichtundurchlässigem elfenbeinweißen Kapselober- und -unterteil mit der Aufschrift „A600“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 1200 µg Hartkapseln

Kapsel der Größe 3 (15,9 mm x 5,82 mm) mit lichtundurchlässigem orangefarbenen Kapselober- und -unterteil mit der Aufschrift „A1200“ in schwarzer Tinte.

1. KLINISCHE ANGABEN
   1. Anwendungsgebiete

Bylvay wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

* 1. Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der PFIC haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Odevixibat beträgt 40 µg/kg und wird einmal täglich morgens oral verabreicht. Odevixibat kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Tabelle 1 zeigt die Stärke und Anzahl der Kapseln, die täglich entsprechend dem Körpergewicht verabreicht werden sollten, um eine Dosierung von ca. 40 µg/kg/Tag zu erreichen.

**Tabelle 1: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis von 40 µg/kg/Tag erforderlichen Bylvay-Kapseln**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Körpergewicht (kg)** | **Anzahl an 200‑µg-Kapseln** |  | **Anzahl an 400‑µg-Kapseln** |
| 4 bis < 7,5 | **1** | oder | nicht zutreffend |
| 7,5 bis < 12,5 | **2** | oder | 1 |
| 12,5 bis < 17,5 | **3** | oder | nicht zutreffend |
| 17,5 bis < 25,5 | **4** | oder | 2 |
| 25,5 bis < 35,5 | 6 | oder | **3** |
| 35,5 bis < 45,5 | 8 | oder | **4** |
| 45,5 bis < 55,5 | 10 | oder | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | oder | **6** |

Die durch **Fettdruck** hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.

*Dosiseskalation*

Bei einigen Patienten kann nach Beginn der Behandlung mit Odevixibat allmählich eine Linderung des Pruritus und eine Senkung des Gallensäurespiegels im Serum auftreten. Wenn nach 3‑monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis auf 120 µg/kg/Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 zeigt die Stärke und Anzahl der Kapseln, die basierend auf dem Körpergewicht täglich verabreicht werden sollten, um eine Dosierung von ungefähr 120 µg/kg/Tag zu erreichen, wobei die Tageshöchstdosis von 7200 µg/Tag nicht überschritten werden darf.

**Tabelle 2: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis von 120 µg/kg/Tag erforderlichen Bylvay-Kapseln**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Körpergewicht (kg)** | **Anzahl an 600‑µg-Kapseln** |  | **Anzahl an 1200‑µg-Kapseln** |
| 4 bis < 7,5 | **1** | oder | nicht zutreffend |
| 7,5 bis < 12,5 | **2** | oder | 1 |
| 12,5 bis < 17,5 | **3** | oder | nicht zutreffend |
| 17,5 bis < 25,5 | **4** | oder | 2 |
| 25,5 bis < 35,5 | 6 | oder | **3** |
| 35,5 bis < 45,5 | 8 | oder | **4** |
| 45,5 bis < 55,5 | 10 | oder | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | oder | **6** |

Die durch **Fettdruck** hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.

Eine alternative Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die nach 6‑monatiger kontinuierlicher täglicher Behandlung mit Odevixibat kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann.

*Versäumte Dosen*

Wenn eine Dosis Odevixibat versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich einnehmen, ohne die Menge von einer Dosis pro Tag zu überschreiten.

*Besondere Patientengruppen*

*Nierenfunktionsstörung*

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Odevixibat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (ESRD) vor (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der vernachlässigbaren renalen Ausscheidung ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Odevixibat ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-störung (Child-Pugh-Klasse C) nicht ausreichend untersucht worden. Aufgrund der minimalen Resorption ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch kann bei diesen Patienten eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen bei Anwendung von Odevixibat hilfreich sein (siehe Abschnitt 4.4).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odevixibat bei Kindern im Alter von weniger als 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Bylvay ist zum Einnehmen. Das Arzneimittel ist morgens mit oder ohne Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Die größeren Kapseln mit 200 µg und 600 µg sind dazu bestimmt, geöffnet und auf Lebensmittel gestreut oder in eine Flüssigkeit gegeben zu werden, können aber auch im Ganzen geschluckt werden.

Die kleineren Kapseln mit 400 µg und 1200 µg sind dazu bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, können aber auch geöffnet und auf Lebensmittel gestreut oder in eine Flüssigkeit gegeben werden.

Wird die Kapsel im Ganzen geschluckt, sollte der Patient angewiesen werden‚ sie morgens mit einem Glas Wasser einzunehmen.

*Einnahme zusammen mit Nahrung mit weicher Konsistenz*

Beim Öffnen der Kapseln zum Verteilen des Inhalts auf Nahrung mit weicher Konsistenz sollte der Patient angewiesen werden, wie folgt vorzugehen:

* eine kleine Menge (30 ml/2 Esslöffel) Nahrung mit weicher Konsistenz (Joghurt, Apfelmus, Haferbrei, Bananenpüree, Karottenpüree, Schokoladenpudding oder Milchreis) in eine Schüssel geben. Die Temperatur der Nahrung sollte der Raumtemperatur entsprechen oder darunter liegen;
* die Kapsel horizontal an beiden Enden anfassen, in entgegengesetzte Richtung drehen und auseinanderziehen, sodass die Pellets in die Schüssel mit der weichen Nahrung fallen. Klopfen Sie vorsichtig auf die Kapsel, um sicherzustellen, dass alle Pellets rausfallen;
* den letzten Schritt wiederholen, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert;
* die Pellets vorsichtig mit einem Löffel in die Nahrung mit weicher Konsistenz einrühren;
* die gesamte Dosis unmittelbar nach dem Einrühren einnehmen. Das Gemisch nicht zum späteren Verzehr aufbewahren;
* nach Einnahme der Dosis ein Glas Wasser trinken;
* alle leeren Kapselhüllen entsorgen.

*Einnahme in einer Flüssigkeit (erfordert eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen)*

Beim Öffnen der Kapseln zum Verteilen des Inhalts in einer Flüssigkeit sollte die Betreuungsperson angewiesen werden, wie folgt vorzugehen:

* die Kapsel horizontal an beiden Enden halten, in entgegengesetzte Richtungen drehen und auseinanderziehen, sodass die Pellets in ein kleines Mischgefäß fallen. Klopfen Sie vorsichtig auf die Kapsel, um sicherzustellen, dass alle Pellets rausfallen;
* den vorherigen Schritt wiederholen, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert;
* 1 Teelöffel (5 ml) einer altersgerechten Flüssigkeit (z. B. Muttermilch, Säuglingsnahrung oder Wasser) zugeben. Die Pellets ungefähr 5 Minuten in der Flüssigkeit belassen, damit sie sich vollsaugen (die Pellets werden sich nicht auflösen);
* nach 5 Minuten die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vollständig in das Mischgefäß eintauchen. Kolben der Spritze langsam herausziehen, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets in die Spritze aufzuziehen. Kolben vorsichtig wieder herunterdrücken, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets wieder in das Mischgefäß zu geben. Diesen Vorgang 2- bis 3‑mal wiederholen, um ein vollständiges Vermischen der Pellets mit der Flüssigkeit sicherzustellen (die Pellets werden sich nicht auflösen);
* den gesamten Inhalt in die Spritze aufziehen, indem Sie den Kolben möglichst weit an das Ende der Spritze herausziehen;
* platzieren Sie die Spitze der Spritze vorne im Mund des Kindes zwischen Zunge und innerer Wange und drücken Sie dann vorsichtig den Kolben herunter, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets zwischen die Zunge und die innere Wange des Kindes zu spritzen. Die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets nicht in den hinteren Rachenraum des Kindes spritzen, da dies zu Würgen oder Verschlucken führen könnte;
* wenn ein Rest der Mischung aus Flüssigkeit und Pellets in dem Mischgefäß verbleibt, den vorherigen Schritt wiederholen, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde. Die Mischung nicht zur späteren Verwendung aufbewahren.
* nach Einnahme der Dosis geben Sie Muttermilch, Säuglingsnahrung oder eine andere altersgerechte Flüssigkeit;
* alle leeren Kapselhüllen entsorgen.
  1. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

* 1. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enterohepatischer Kreislauf

Der Wirkmechanismus von Odevixibat setzt voraus, dass der enterohepatische Kreislauf von Gallensäuren und der Gallensalztransport in die Gallenkanälchen erhalten bleibt. Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallenkanälchen, können die Wirksamkeit von Odevixibat reduzieren. Aus diesem Grund werden z. B. Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des Proteins der Gallensalzexportpumpe (BSEP) aufweisen (d. h. Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), nicht auf Odevixibat ansprechen.

Zu Odevixibat bei anderen PFIC-Subtypen als 1 und 2 liegen begrenzte klinischen Daten vor.

Diarrhö

Diarrhö wurde als häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Odevixibat gemeldet. Diarrhö kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, um eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während Diarrhö-Episoden sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8). Bei andauerndem Durchfall kann eine Behandlungsunterbrechung oder ein -abbruch erforderlich sein.

Kontrolle der Leberfunktion

Bei mit Odevixibat behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzym- und Bilirubinspiegel beobachtet. Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Odevixibat die Leberfunktionstests durchzuführen und eine Überwachung gemäß der klinischen Standardpraxis durchzuführen.

Bei Patienten mit erhöhten Leberwerten und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist eine häufigere Überwachung in Betracht zu ziehen.

Resorption fettlöslicher Vitamine

Vor Beginn der Einnahme von Odevixibat wird bei allen Patienten die Beurteilung der Spiegel fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E) und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen; die Überwachung sollte entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen. Wenn ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen diagnostiziert wird, sollte eine Substitutionstherapie verordnet werden.

* 1. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Odevixibat ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (P-gp). Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung des starken P-gp-Inhibitors Itraconazol die Plasmaexposition einer Einzeldosis Odevixibat 7200 µg um etwa 50‑60 %. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant angesehen. Es wurden keine weiteren potenziell relevanten Transporter-vermittelten Wechselwirkungen *in vitro* festgestellt (siehe Abschnitt 5.2).

Cytochrom-P450-vermittelte Wechselwirkungen

*In vitro* induzierte Odevixibat keine CYP-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

In *In-vitro*-Studien erwies sich Odevixibat als CYP3A4/5-Inhibitor (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern verringerte die gleichzeitige Anwendung von Odevixibat die Fläche unter der Kurve (AUC) von oralem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) um 30 % und die 1-OH-Midazolam-Exposition um weniger als 20 %, was nicht als klinisch relevant angesehen wird.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit UDCA und Rifampicin durchgeführt.

In einer Studie an erwachsenen gesunden Frauen zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem lipophilen kombinierten oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol (0,03 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) enthält, hatte die gleichzeitige Anwendung von Odevixibat keine Auswirkungen auf die AUC von Levonorgestrel und verminderte die AUC von Ethinylestradiol um 17 %, was als klinisch nicht relevant erachtet wird. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen lipophilen Arzneimitteln durchgeführt, weshalb eine Wirkung auf die Resorption anderer fettlöslicher Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann.

In klinischen Studien wurden bei einigen Patienten, die Odevixibat erhielten, reduzierte Spiegel fettlöslicher Vitamine beobachtet. Die Spiegel fettlöslicher Vitamine sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Es sind keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen zu erwarten.

* 1. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Odevixibat behandelt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Odevixibat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Odevixibat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Odevixibat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Odevixibat beim Tier in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Odevixibat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Odevixibat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

* 1. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Odevixibat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

* 1. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Diarrhö (32,2 %). Sonstige berichtete Nebenwirkungen waren leichte bis mäßige Erhöhungen von Bilirubin im Blut (24,8 %), ALT (14 %) und AST (9,1 %), Erbrechen, Magenschmerzen, und Abnahme der Vitamin-D- (11 %) und Vitamin-E-Spiegel (5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien an Patienten mit PFIC im Alter von 4 Monaten bis 25 Jahren (Median: 3 Jahre 7 Monate) identifiziert wurden.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen eingeteilt und wie folgt klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10000, < 1/1000), sehr selten (< 1/10000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei PFIC-Patienten**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-Systemorganklasse** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Diarrhöa  Erbrechen  Abdominalschmerzb |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Sehr häufig | Bilirubin im Blut erhöht,  ALT erhöht |
| Häufig | Hepatomegalie,  AST erhöht |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr häufig | Vitamin D-Mangel |
| Häufig | Vitamin-E-Mangel |

a Beruht auf der kombinierten Häufigkeit von Diarrhö, hämorrhagischer Diarrhö und weichem Stuhl

b Einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Gastrointestinale Nebenwirkungen*

In klinischen Studien war Durchfall die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung. Die Nebenwirkungen Diarrhö, hämorrhagische Diarrhö und weicher Stuhl waren von kurzer Dauer, wobei die meisten Ereignisse ≤ 5 Tage dauerten. Die meisten Fälle von Durchfall waren von leichter bis mittlerer Intensität und nicht schwerwiegend. Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung und -abbruch aufgrund von Durchfall wurden bei wenigen Patienten gemeldet, die aufgrund von Durchfall eine intravenöse oder orale Hydratisierung benötigten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen waren Erbrechen und Bauchschmerzen (einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch), die alle nicht schwerwiegend, leicht bis mittelschwer waren und im Allgemeinen keine Dosisanpassung erforderten.

*Leber- und Gallenerkrankungen*

Die häufigsten hepatischen Nebenwirkungen waren erhöhte Bilirubin-, AST- und ALT-Werte im Blut. Die meisten davon waren leicht bis mittelschwer. Bei mit Odevixibat behandelten PFIC-Patienten wurde eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund von erhöhten Leberwerten beobachtet. Die meisten Abweichungen der ALT-, AST- und Bilirubinwerte waren auch auf die Grunderkrankung sowie auf zeitweise auftretende virale oder infektiöse Begleiterkrankungen zurückzuführen, die bei der Altersgruppe der Patienten häufig sind. Daher wird die Durchführung von Leberfunktionstests empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Aufgrund der verminderten Ausscheidung von Gallensäuren in den Darm und des Risikos einer Malabsorption besteht bei Patienten mit PFIC das Risiko eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen (siehe Abschnitt 4.4). Während der Langzeitbehandlung mit Odevixibat wurden verminderte Vitaminspiegel beobachtet; die Mehrheit dieser Patienten sprach auf eine angemessene Vitaminergänzung an. Diese Ereignisse waren von geringer Intensität und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung oder einem Absetzen von Odevixibat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

* 1. Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Symptomen führen, die durch ein übermäßig starkes Auftreten der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen des Arzneimittels bedingt sind. Diese sind vor allem Diarrhö und gastrointestinale Wirkungen.

Die maximale Dosis, die gesunden Studienteilnehmern in klinischen Studien gegeben wurde, war Odevixibat 10000 µg als Einzeldosis ohne unerwünschte Folgen.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten.

1. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
   1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, andere Mittel zur Gallentherapie, ATC-Code: A05AX05

Wirkmechanismus

Odevixibat ist ein reversibler, starker, selektiver Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT).

Pharmakodynamische Wirkungen

Odevixibat wirkt lokal im distalen Ileum. Es verringert die Wiederaufnahme der Gallensäuren, erhöht die Clearance der Gallensäuren über den Dickdarm und reduziert so die Gallensäurekonzentration im Serum. Das Ausmaß der Reduktion der Gallensäuren im Serum korreliert nicht mit der systemischen Pharmakokinetik.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Bylvay bei Patienten mit PFIC wurde in zwei Phase-III-Studien und in einer Phase-II-Studie zur Dosisfindung (A4250-003) bei pädiatrischen Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung, einschließlich PFIC, untersucht. Bei Studie A4250-005 handelte es sich um eine 24‑wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, an der 62 Patienten mit bestätigter PFIC-Typ-1- oder PFIC-Typ-2-Diagnose teilnahmen. Die Patienten wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten Placebo oder 40 µg/kg/Tag Odevixibat oder 120 µg/kg/Tag Odevixibat und wurden nach PFIC-Typ (1 oder 2) und Alter (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre) stratifiziert. Patienten mit pathologischen Variationen des ABCB11-Gens, die das vollständige Fehlen des BSEP-Proteins prognostizieren, und Patienten mit ALT-Konzentrationen > 10 x ULN oder Bilirubin-Konzentrationen > 10 x ULN wurden ausgeschlossen. Bei 13 % der Patienten war zuvor eine biliäre Diversionsoperation durchgeführt worden. Patienten, die Studie A4250-005 abgeschlossen hatten, konnten an Studie A4250-008, einer 72‑wöchigen offenen Verlängerungsstudie, teilnehmen. Insgesamt wurden 116 Patienten in die Studie A4250-008 aufgenommen, darunter 37 Patienten, die in der Studie A4250-005 Odevixibat erhielten, und 79 Patienten, die zuvor noch nicht behandelt worden waren. Die Ergebnisse wurden für die Studie A4250-005 analysiert und für die Studien A4250-005 und A4250-008 gepoolt, was 96 Behandlungswochen für Patienten entspricht, die die Behandlung mit Odevixibat in beiden Studien absolviert haben. Der primäre Endpunkt der Studien A4250-005 und A4250-008 war der Anteil an Patienten, bei denen der Gallensäurespiegel im Serum (nüchtern) um mindestens 70 % gesenkt wurde oder die in Woche 24 einen Wert von ≤ 70 µmol/l erreichten.

Der Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen auf Patientenebene über den 24‑wöchigen Behandlungszeitraum basierend auf einem von einem Beobachter festgestellten Ergebnis („observer-reported outcome“, ObsRO) war ein sekundärer Endpunkt. Eine positive Pruritus-Bewertung war ein Wert von ≤ 1 oder eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert. Pruritus-Bewertungen wurden morgens und abends mit einer 5‑Punkte-Skala (0‑4) durchgeführt. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten Veränderungen des Wachstums, der Schlafparameter (per ObsRO) und der ALT-Konzentrationen vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung.

Das Medianalter (Spanne) der Patienten in Studie A4250-005 betrug 3,2 (0,5 bis 15,9) Jahre; 50 % der Patienten waren männlich und 84 % weiß. 27 % der Patienten wiesen einen PFIC-Typ 1 auf und 73 % hatten den PFIC-Typ 2. Zu Studienbeginn (Baseline) wurden 81 % der Patienten mit UDCA, 66 % mit Rifampicin und 89 % mit UDCA und/oder Rifampicin behandelt. Die Baseline der Leberbeeinträchtigung nach Child-Pugh-Klassifikation war bei 66 % der Patienten leicht und bei 34 % der Patienten mittelschwer. Der mittlere Ausgangswert (Standardabweichung) der eGFR betrug 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Die mittleren Ausgangswerte (Standardabweichung) der ALT-, AST- und Bilirubin betrugen 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l bzw. 3,2 (3,57) mg/dl. Die mittlere Baseline (Standardabweichung) des Pruritus-Scores (Spanne: 0‑4) und der Gallensäurespiegel im Serum waren bei den mit Odevixibat behandelten Patienten (2,9 [0,089] bzw. 252,1 [103,0] µmol/l) ähnlich wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (3,0 [0,143] bzw. 247,5 [101,1] µmol/l). Die demografischen Daten und Baseline-Charakteristika der gepoolten Phase-3-Population stimmten im Allgemeinen mit der Population der Studie A4250-005 überein. 36 (30 %) der Patienten hatten PFIC-Typ 1, 70 (58 %) hatten PFIC-Typ 2; 7 (6 %) hatten PFIC-Typ 3, 4 (3 %) hatten die episodische Form von PFIC und jeweils 2 (2 %) hatten PFIC-Typ 4 und PFIC-Typ 6.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs der wichtigsten Wirksamkeitsdaten in Studie A4250-005 zwischen Odevixibat und Placebo. Diese Daten werden über die 24‑wöchige Behandlungsdauer grafisch in Abbildung 1 (Gallensäurespiegel im Serum) und Abbildung 2 (Pruritus-Scores) dargestellt.

**Tabelle 4: Vergleich der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für Odevixibat und Placebo während des 24‑wöchigen Behandlungszeitraums bei Patienten mit PFIC in Studie A4250-005**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Wirksamkeitsendpunkt** | **Placebo**  **(N = 20)** | **Odevixibat** | | |
| **40 µg/kg/Tag**  **(N = 23)** | **120 µg/kg/Tag**  **(N = 19)** | **Insgesamt**  **(N = 42)** |
| **Anteil der Patienten mit reduzierten Gallensäurespiegeln im Serum am Ende der Behandlung (Respondera)** | | | | |
| n (%)  (95%‑KI) | 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) |
| Relativer Unterschied im Vergleich zu Placebo  (95%‑KI) |  | 0,44  (0,22, 0,66) | 0,21  (0,02, 0,46) | 0,33  (0,09, 0,50) |
| Einseitiger p-Wertb |  | 0,0015 | 0,0174 | 0,0015 |
| **Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen während des Behandlungszeitraums** | | | | |
| Anteil | 28,74 | 58,31 | 47,69 | 53,51 |
| Relativer Unterschied (SF) im Vergleich zu Placebo (95%‑KI)b |  | 28,23 (9,18)  (9,83, 46,64) | 21,71 (9,89)  (1,87, 41,54) | 24,97 (8,24)  (8,45, 41,49) |

a Responder wurden definiert als eine mindestens 70-prozentige Verringerung der Serumgallensäurekonzentration gegenüber dem Ausgangswert oder das Erreichen eines Wertes ≤ 70 µmol/l.

bBasiert auf dem nach PFIC-Typ stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die p-Werte für die Dosisgruppen wurden hinsichtlich Multiplizität angepasst.

cBasiert auf dem Kleinstquadrat-Mittelwert (least squares means) aus einer Kovarianzanalyse, wobei die Baseline-Pruritus-Werte (Tag und Nacht) als Kovariaten und die Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren (PFIC-Typ und Altersgruppe) als fixe Effekte eingestuft werden.

**Abbildung 1: Mittlere Veränderung (± SF) der Gallensäurekonzentration im Serum (µmol/l) gegenüber der Baseline (µmol/l) im Laufe der Zeit**

**22**

**18**

**Wochen**

**Mittlere (SF) Veränderung gegenüber der Baseline**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Anzahl der Patienten | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Placebo** | **20** |  | **20** |  | **18** |  | **17** |  | **16** |  | | **12** | **11** |
| **40 µg/kg/Tag** | **23** |  | **21** |  | **21** |  | **20** |  | **15** |  | | **14** | **17** |
| **120 µg/kg/Tag** | **19** |  | **19** |  | **16** |  | **16** |  | **11** |  | | **11** | **15** |
| **Alle Dosen** | **42** |  | **40** |  | **37** |  | **36** |  | **26** |  | | **25** | **32** |

**Abbildung 2: Mittlere (± SF) Veränderung des Schweregrads des Pruritus (Kratzen) gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit**

**Wochen**

**Mittlere (SF) Veränderung gegenüber der Baseline**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Anzahl der Patienten** | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **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/Tag** | **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/Tag** | **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** |  |
| **Alle Dosen** | **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** |  |

Entsprechend den Ergebnissen der Pruritus-Reduzierung (Kratzen) senkte Odevixibat den prozentualen Anteil der Tage, an denen die Patienten lindernde Mittel benötigten; zudem benötigten sie weniger Hilfe beim Einschlafen und es gab weniger Tage, an denen eine Betreuungsperson bei ihnen schlafen musste. Unter der Behandlung mit Odevixibat verbesserten sich auch die Leberfunktionswerte gegenüber der Baseline (Tabelle 5). Außerdem wird die Wirkung von Odevixibat auf die Wachstumsparameter über 24 Wochen dargestellt.

**Tabelle 5: Vergleich der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in Bezug auf Wachstum und hepatische biochemische Parameter für Odevixibat und Placebo während des 24‑wöchigen Behandlungszeitraums bei Patienten mit PFIC in Studie A4250-005**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Wirksamkeitsendpunkt** | **Placebo**  **(N = 20)** | **Odevixibat** | | |
| **40 µg/kg/Tag**  **(N = 23)** | **120 µg/kg/Tag**  **(N = 19)** | **Insgesamt**  **(N = 42)** |
| **Alanin-Aminotransferase (U/l) (Mittelwert [SF])** | | | | |
| Baseline | 76,9 (12,57) | 127,7 (34,57) | 89,1 (19,95) | 110,2 (20,96) |
| Änderung bis Woche 24 | 3,7 (4,95) | ‑27,9 (17,97) | ‑25,3 (22,47) | ‑26,7 (13,98) |
| Mittlere Differenz im Vergleich zu Placebo (95%‑KI)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) |
| **Aspartat-Aminotransferase (U/l) (Mittelwert [SF])** | | | | |
| Baseline | 90,2 (11,59) | 114,2 (17,24) | 96,0 (16,13) | 106,0 (11,87) |
| Änderung bis Woche 24 | 4,7 (5,84) | ‑36,7 (12,21) | ‑27,0 (19,42) | ‑32,1 (11,02) |
| **Gesamtbilirubin (µmol/l) (Mittelwert [SF])** | | | | |
| Baseline | 53,3 (12,97) | 52,2 (10,13) | 57,0 (18,05) | 54,4 (9,75) |
| Änderung bis Woche 24 | ‑9,6 (15,16) | ‑23,7 (9,23) | ‑19,3 (13,62) | ‑21,7 (7,92) |
| **Körpergröße z-Scores (Mittelwert [SF])** | | | | |
| Baseline | ‑2,26 (0,34) | ‑1,45 (0,27) | ‑2,09 (0,37) | ‑1,74 (0,23) |
| Änderung bis Woche 24 | ‑0,16 (0,10) | 0,05 (0,11) | 0,00 (0,16) | 0,03 (0,09) |
| Mittlere Differenz im Vergleich zu Placebo (95%‑KI)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) |
| **Körpergewicht z-Scores (Mittelwert [SF])** | | | | |
| Baseline | ‑1,52 (0,32) | ‑0,74 (0,27) | ‑1,19 (0,35) | ‑0,94 (0,21) |
| Änderung bis Woche 24 | 0,10 (0,10) | 0,29 (0,11) | 0,15 (0,12) | 0,22 (0,08) |
| Mittlere Differenz im Vergleich zu Placebo (95%‑KI)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) |

aBasiert auf dem Kleinstquadrat-Mittelwert aus einem Mischmodell für Wiederholungsmessungen (MMRM) mit Baseline als Kovariate und Behandlungsgruppe, Besuch, Interaktion zwischen Behandlung und Besuch, Interaktion zwischen Behandlung und Wert bei Baseline und Stratifikationsfaktoren (PFIC-Typ und Altersgruppe) als fixe Effekte.

In der gepoolten Phase-3-Analyse betrug die mediane Expositionsdauer bei den 121 Patienten, die mindestens eine Dosis Odevixibat erhalten hatten, 102,0 Wochen. 87 (72 %) der 121 Patienten waren ≥ 72 Wochen lang mit Odevixibat behandelt worden.

In Woche 24 waren 36 % der Responder in Bezug auf den Gallensäurespiegel (N = 112); dieser Effekt blieb in Woche 72 erhalten mit 44 % Responder (N = 85). Die Pruritus-Scores verbesserten sich in konsistenter Weise um 63,5 % in Woche 24 (N = 102) und um 72,3 % in Woche 72 (N = 76).

Die Ansprechrate in Bezug auf Gallensäurespiegel lag bei Patienten mit PFIC 1 in Woche 72 bei 25 % (7 von 28 Patienten), bei PFIC 2 bei 49 % (22 von 45) und bei Patienten mit anderen PFIC-Typen bei 67 % (8 von 12). Die positiven patientenberichteten Bewertungen des Pruritus über 72 Wochen waren bei Patienten mit PFIC 1 (N = 24) und PFIC 2 (N = 43) mit Ansprechraten von 69 % bzw. 70 % ähnlich. In der Subgruppe der Patienten mit anderen PFIC-Typen (PFIC 3, PFIC 4, PFIC 6 und episodische PFIC, N = 9) sprachen 91 % auf die Behandlung an.

Die durchschnittlichen (SD) Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 72 betrugen in der gepoolten Phase-3-Gruppe für ALT -25,88 (119,18) U/l (N = 78), für AST -9,38 (69,279) U/l (N = 79) und für Gesamtbilirubin -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dl) (N = 79). Die Ergebnisse für die Gamma-GT waren variabel. Während der Langzeitbehandlung mit Odevixibat wurde eine konsistente und deutliche Verbesserung des Wachstums beobachtet. Die durchschnittlichen z-Scores für Größe und Gewicht verbesserten sich in Woche 72 auf -1,26 bzw. -0,75, was einer durchschnittlichen (SD) Veränderung von 0,44 (0,705) (N = 76) bzw. 0,42 (0,762) (N = 77) entspricht.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

* 1. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Odevixibat wird nach oraler Gabe minimal resorbiert; es liegen keine Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit beim Menschen vor, und die geschätzte relative Bioverfügbarkeit beträgt < 1 %. Die maximale Plasmakonzentration von Odevixibat (Cmax) wird innerhalb von 1 bis 5 Stunden erreicht. Simulierte Cmax-Werte in einer pädiatrischen PFIC-Patientenpopulation für die Dosen 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag betragen 0,211 ng/ml bzw. 0,623 ng/ml; die AUC-Werte betrugen 2,26 ng x h/ml bzw. 5,99 ng x h/ml. Es besteht nur eine minimale Akkumulation von Odevixibat nach einmal täglicher Einnahme.

*Auswirkungen von Nahrung*

Die systemische Exposition von Odevixibat lässt keine Wirksamkeitsprognose zu. Daher wird keine Dosisanpassung im Hinblick auf die Auswirkungen der Einnahme von Nahrung als notwendig erachtet. Die gleichzeitige Gabe einer fettreichen Mahlzeit (800‑1000 Kalorien mit ca. 50 % des gesamten Kaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) führte im Vergleich zur Anwendung unter Nüchternbedingungen zu einer Reduzierung der Cmax um ca. 72 % und der AUC0-24.um ca. 62 %. Wenn Odevixibat auf Apfelmus gestreut wurde, wurden gegenüber der Gabe unter Nüchternbedingungen eine Reduzierung der Cmax und der AUC0-24 um ca. 39 % bzw. 36 % beobachtet. Da keine PK/PD-Beziehung besteht und Odevixibat bei jüngeren Kindern auf die Nahrung gestreut werden muss, kann Odevixibat mit Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Odevixibat bindet zu über 99 % an humane Plasmaproteine. Das mittlere an das Körpergewicht angepasste apparente Verteilungsvolumen (V/F) beträgt bei pädiatrischen Patienten für die Dosierungsschemata 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag 40,3 bzw. 43,7 l/kg.

Biotransformation

Odevixibat wird bei Menschen minimal metabolisiert.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 3000 µg radioaktiv markiertem Odevixibat an gesunde Erwachsene betrug die durchschnittliche prozentuale Rückgewinnung der gegebenen Dosis 82,9 % im Stuhl; weniger als 0,002 % wurden aus dem Urin wiedergewonnen. Es wurde ermittelt, dass über 97 % der Radioaktivität im Stuhl auf unverändertes Odevixibat zurückzuführen war.

Die auf das mittlere Körpergewicht normalisierte apparente Gesamt-Clearance CL/F beträgt bei pädiatrischen Patienten für die Dosierungsschemata 40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag 26,4 l/kg/h bzw. 23,0 l/kg/h, und die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 2,5 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Cmax und AUC0-t steigen mit höheren Dosen dosisproportional an; jedoch kann die Dosis-Proportionalität aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität von etwa 40 % nicht exakt geschätzt werden.

*Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge*

Entsprechend dem Wirkmechanismus und dem Wirkort von Odevixibat im Gastrointestinaltrakt wird kein Zusammenhang zwischen systemischer Exposition und klinischen Wirkungen beobachtet. Auch für den untersuchten Dosisbereich von 10-200 µg/kg/Tag und die PD-Parameter C4 und FGF19 konnte kein Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung nachgewiesen werden.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Odevixibat beobachtet.

*Leberfunktionsstörung*

Die Mehrzahl der Patienten mit PFIC wies aufgrund dieser Erkrankung einen gewissen Grad an Leberfunktionsstörung auf. Die Verstoffwechselung von Odevixibat in der Leber spielt bei der Elimination von Odevixibat keine wesentliche Rolle. Die Auswertung der Daten aus einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit PFIC-Typ 1 und 2 zeigte keine klinisch bedeutende Auswirkung einer leicht beeinträchtigten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) auf die Pharmakokinetik von Odevixibat. Wenngleich bei pädiatrischen Patienten mit PFIC und Child-Pugh-Klasse B die an das Körpergewicht angepassten CL/F-Werte niedriger und die an das Körpergewicht angepassten V/F-Werte höher waren als bei gesunden Studienteilnehmern, war das Sicherheitsprofil zwischen den Patientengruppen vergleichbar. Die Wirkung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht.

*Nierenfunktionsstörung*

Es liegen keine klinischen Daten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung gering sind, da die systemische Exposition gering ist und Odevixibat nicht über den Urin ausgeschieden wird.

*In-vitro*-Studien

In *In-vitro*-Studien hemmte Odevixibat die CYP-Enzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2D6 bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht; allerdings erwies es sich als CYP3A4/5-Inhibitor.

Odevixibat hemmt nicht die Transporter P-gp, Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP), organische Anionentransporter (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organische Kationentransporter (OCT2), Multidrug- und Toxin-Extrusions-Transporter (MATE1 oder MATE2-K).

Odevixibat ist kein BCRP-Substrat.

* 1. Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei trächtigen Kaninchen der Rasse Weiße Neuseeländer wurde bei zwei Kaninchen, die während des Zeitraums der fetalen Organogenese Odevixibat erhielten, eine vorzeitige Entbindung/ein Abort beobachtet; die Exposition war um einen Faktor ≥ 2,3 höher als die erwartete klinische Exposition (basierend auf der Odevixibat-AUC0-24 im Plasma insgesamt). In allen Dosisgruppen wurde ein Rückgang des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme des Mutterkaninchens festgestellt (vorübergehend beim 1,1‑Fachen der Exposition bei der erwarteten Dosis).

Ab dem 1,1‑Fachen der humantherapeutischen Exposition (basierend auf der Odevixibat-AUC0-24 im Plasma insgesamt) wurden bei 7 Föten (1,3 % aller gegenüber Odevixibat exponierten Föten) in allen Dosisgruppen kardiovaskuläre Defekte (d. h. ventrikuläres Divertikel, kleiner Ventrikel und geweiteter Aortenbogen) festgestellt. Bei Anwendung von Odevixibat bei trächtigen Ratten wurden keine derartigen Missbildungen beobachtet. Aufgrund der Erkenntnisse bei Kaninchen kann eine Wirkung von Odevixibat auf die kardiovaskuläre Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Odevixibat hatte in Studien bei Ratten bei dem 133‑Fachen der erwarteten klinischen Exposition (basierend auf der Odevixibat-AUC0-24 im Plasma insgesamt), einschließlich bei Jungtieren (beim 63‑Fachen der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition), keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung, Fertilität‚ embryofetale Entwicklung oder pränatale/postnatale Entwicklung.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Odevixibat beim Tier in die Milch übergeht.

Das Vorhandensein von Odevixibat in der Muttermilch wurde in tierexperimentellen Studien nicht gemessen. Die Exposition wurde an den Jungtieren von laktierenden Muttertieren in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität an Ratten nachgewiesen (3,2‑52,1 % der Odevixibat-Plasmakonzentration bei den laktierenden Muttertieren). Daher ist es möglich, dass Odevixibat in der Muttermilch enthalten ist.

1. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
   1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Kapselhülle

*Bylvay 200 µg und 600 µg Hartkapseln*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)

*Bylvay 400 µg und 1200 µg Hartkapseln*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack

Propylenglycol

Eisen(II,III)-oxid (E172)

* 1. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

* 1. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

* 1. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

* 1. Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Originalitätsverschluss aus Polypropylen.

Packungsgröße: 30 Hartkapseln

* 1. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

1. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

1. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021

1. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**ANHANG II**

* 1. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
  2. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
  3. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
  4. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
  5. **SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

1. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Almac Pharma Services Ltd.

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Vereinigtes Königreich (Nordirland)

1. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

1. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

* **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

1. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

* **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

* nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
* jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

1. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| **Beschreibung** | **Fällig am** |
| --- | --- |
| Um zu untersuchen, ob die Therapie mit Odevixibat eine biliäre Diversionsoperation (SBD) und/oder eine Lebertransplantation (OLT) verzögert – bei gezieltem Vergleich mit unbehandelten PFIC-Patienten –, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen anhand eines vereinbarten Protokolls eine Studie durchführen, die auf Daten aus einem Krankheitsregister mit Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) ab einem Alter von 6 Monaten beruht, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen. | Zusammen mit den jährlichen Neubewertungen sind jährliche Zwischenberichte vorzulegen. |

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

1. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 200 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verwendbar bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/001

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 200 µg

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT FÜR 200 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verw. bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/001

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
4. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
5. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 400 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 400 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verwendbar bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/002

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 400 µg

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT FÜR 400 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 400 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verw. bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/002

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
4. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
5. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 600 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 600 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verwendbar bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/003

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 600 µg

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT FÜR 600 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 600 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verw. bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/003

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
4. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
5. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 1200 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 1200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verwendbar bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/004

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 1200 µg

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT FÜR 1200 MIKROGRAMM**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapseln

Odevixibat

1. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 1200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

1. SONSTIGE BESTANDTEILE
2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

1. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

1. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

1. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
2. VERFALLDATUM

verw. bis

1. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

1. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

1. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/004

1. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

1. VERKAUFSABGRENZUNG
2. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
3. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
4. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
5. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

1. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln**

**Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln**

**Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln**

**Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapseln**

Odevixibat

BT_1000x858pxDieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

* Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
* Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
* Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
* Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Bylvay und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Bylvay beachten?
3. Wie ist Bylvay einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bylvay aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Was ist Bylvay und wofür wird es angewendet?

Bylvay enthält den Wirkstoff Odevixibat. Odevixibat ist ein Arzneimittel, das die Ausscheidung von als Gallensäuren bezeichneten Stoffen aus dem Körper erhöht. Gallensäuren sind Bestandteile der als Galle bezeichneten Verdauungsflüssigkeit, die von der Leber produziert und in den Darm abgegeben wird. Odevixibat hemmt den Mechanismus, der die Gallensäuren normalerweise wieder aus dem Darm aufnimmt, wenn ihre Arbeit getan ist. Dadurch können die Gallensäuren über den Stuhl aus dem Körper ausgeschieden werden.

Bylvay wird zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten angewendet. PFIC ist eine Lebererkrankung, die durch die Ansammlung von Gallensäuren (Cholestase) verursacht wird, die sich im Laufe der Zeit verschlimmert und oft mit schwerem Juckreiz einhergeht.

1. Was sollten Sie vor der Einnahme von Bylvay beachten?

**Bylvay darf nicht eingenommen werden,**

* wenn Sie allergisch gegen Odevixibat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bylvay einnehmen, wenn:

* bei Ihnen ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des Proteins der Gallensalzexportpumpe (BSEP) nachgewiesen wurde,
* Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben,
* Sie verringerte Magen- oder Darmmotilität haben oder der Kreislauf von Gallensäuren zwischen Leber, Galle und Dünndarm aufgrund von Arzneimitteln, chirurgischen Eingriffen oder anderen Krankheiten als PFIC verringert ist,

da diese Faktoren die Wirkung von Odevixibat beeinträchtigen können.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Bylvay an Durchfall leiden. Patienten mit Durchfall sollten ausreichend Flüssigkeit trinken, um einem Flüssigkeitsmangel vorzubeugen.

Während der Behandlung mit Bylvay können bei Leberfunktionstests erhöhte Werte der Leberenzyme auftreten. Ihr Arzt wird Ihre Leberfunktion vor und während der Behandlung mit Bylvay überprüfen, um zu sehen, wie gut Ihre Leber arbeitet. Ihr Arzt wird regelmäßige Kontrollen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu überwachen.

Ihr Arzt kann Vitamin-A-, -D- und -E-Spiegel und den Blutgerinnungswert INR (International Normalized Ratio, der Ihr Blutungsrisiko anzeigt) vor und während der Behandlung überprüfen.

**Kinder**

Bylvay wird nicht für Säuglinge unter 6 Monaten empfohlen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel bei dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

**Einnahme von Bylvay zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Die Behandlung mit Odevixibat kann die Aufnahme fettlöslicher Vitamine wie Vitamin A, D und E sowie einiger Arzneimittel beeinflussen.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Anwendung von Bylvay während der Schwangerschaft und bei Frauen in gebärfähigem Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Odevixibat in die Muttermilch übergehen und sich auf das Kind auswirken kann. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Bylvay vermieden werden sollte. Dabei wird der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Bylvay für die Mutter berücksichtigt.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bylvay hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

1. Wie ist Bylvay einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung einer progressiven Lebererkrankung mit vermindertem Gallenfluss besitzt.

Die Dosis von Bylvay hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt wird für Sie die richtige Anzahl und Stärke der Kapseln bestimmen, die Sie einnehmen sollen.

**Die empfohlene Dosis beträgt**

* 40 Mikrogramm Odevixibat pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich.
* Wenn das Arzneimittel nach 3 Monaten nicht ausreichend wirksam ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 120 Mikrogramm Odevixibat pro Kilogramm Körpergewicht (bis höchstens 7200 Mikrogramm einmal täglich) erhöhen.

Für Erwachsene werden keine Dosisunterschiede empfohlen.

**Art der Anwendung**

Nehmen Sie die Kapseln einmal täglich morgens mit oder ohne Nahrung ein.

Alle Kapseln können entweder unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt oder auf die Nahrung gestreut oder in eine altersgerechte Flüssigkeit (z. B. Muttermilch, Säuglingsnahrung oder Wasser) gegeben werden.

Die größeren Kapseln mit 200 µg und 600 µg sind dazu bestimmt, geöffnet und auf Lebensmittel gestreut oder in eine altersgerechte Flüssigkeit gegeben zu werden, können aber auch im Ganzen geschluckt werden.

Die kleineren Kapseln mit 400 µg und 1200 µg sind dazu bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, können aber auch geöffnet und auf Lebensmittel gestreut oder in eine altersgerechte Flüssigkeit gegeben werden.

Detaillierte Anweisungen zum Öffnen der Kapseln und Zugeben auf Nahrung oder in eine Flüssigkeit finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

Falls das Arzneimittel Ihre Erkrankung nach 6‑monatiger kontinuierlicher täglicher Behandlung nicht lindert, wird Ihnen Ihr Arzt eine andere Behandlung empfehlen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Bylvay eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, dass Sie zu viel Bylvay eingenommen haben.

Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Durchfall sowie Magen- und Darmbeschwerden.

**Wenn Sie die Einnahme von Bylvay vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis am folgenden Tag zum gewohnten Zeitpunkt ein.

**Wenn Sie die Einnahme von Bylvay abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Bylvay nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

1. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

**Sehr häufig (**kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**:**

* Erbrechen

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

* Vergrößerung der Leber

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

1. Wie ist Bylvay aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 ºC lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

1. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Bylvay enthält**

* Der Wirkstoff ist: Odevixibat.

Jede Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapsel enthält 200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

Jede Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapsel enthält 400 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

Jede Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapsel enthält 600 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

Jede Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapsel enthält 1200 Mikrogramm Odevixibat (als 1,5 H2O).

Die sonstigen Bestandteile sind:

* Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Kapselhülle

*Bylvay 200 µg und 600 µg Hartkapseln*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)

*Bylvay 400 µg und 1200 µg Hartkapseln*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack

Propylenglycol

Eisen(II,III)-oxid (E172)

**Wie Bylvay aussieht und Inhalt der Packung**

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln:

Kapsel der Größe 0 (21,7 mm x 7,64 mm) mit lichtundurchlässigem elfenbeinweißen Kapseloberteil und lichtundurchlässigem weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „A200“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln:

Kapsel der Größe 3 (15,9 mm x 5,82 mm) mit lichtundurchlässigem orangefarbenen Kapseloberteil und lichtundurchlässigem weißen Kapselunterteil mit der Aufschrift „A400“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln:

Kapsel der Größe 0 (21,7 mm x 7,64 mm) mit lichtundurchlässigem elfenbeinweißen Kapselober- und -unterteil mit der Aufschrift „A600“ in schwarzer Tinte.

Bylvay 1200 Mikrogramm Hartkapseln:

Kapsel der Größe 3 (15,9 mm x 5,82 mm) mit lichtundurchlässigem orangefarbenen Kapselober- und -unterteil mit der Aufschrift „A1200“ in schwarzer Tinte.

Bylvay Hartkapseln sind in einer Kunststoffflasche mit kindergesichertem Originalitätsverschluss aus Polypropylen verpackt. Packungsgröße: 30 Hartkapseln.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

**Hersteller**

Almac Pharma Services Ltd.

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Vereinigtes Königreich (Nordirland)

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien/Luxembourg/**  **Luxemburg**  Ipsen NV  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 9 243 96 00 | **Italia**  Ipsen SpA  Tel: + 39 02 39 22 41 |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Teл.: +359 (0)2 4942 480 | **Latvija**  Ipsen Pharma representative office  Tel: + 371 67622233 |
| **Česká republika**  Ipsen Pharma s.r.o  Tel: +420 242 481 821 | **Lietuva**  Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  Tel: +370 700 33305 |
| **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**  Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00 | **Magyarország**  IPSEN Pharma Hungary Kft.  Tel.: + 36 1 555 5930 |
| **Deutschland, Österreich**  Ipsen Pharma GmbH  Deutschland  Tel: +49 89 2620 432 89 | **Nederland**  Ipsen Farmaceutica B.V.Tel: +31 (0) 23 554 1600 |
| **Eesti**  Centralpharma Communications OÜ  Tel: +372 60 15 540 | **Polska**  Ipsen Poland Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 653 68 00 |
| **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  Ipsen Μονοπρόσωπη EΠΕ  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 984 3324 | **Portugal**  Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  Tel: + 351 21 412 3550 |
| **España**  Ipsen Pharma, S.A.U.  Tel: +34 936 858 100 | **România**  Ipsen Pharma România SRL  Tel: + 40 21 231 27 20 |
| **France**  Ipsen Pharma  Tél : +33 (0)1 58 33 50 00 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: + 386 1 2355 100 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | **Slovenská republika**  Ipsen Pharma, organizačná zložka  Tel: + 420 242 481 821 |
| **Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**  Ipsen Pharmaceuticals Limited  Tel: +44 (0)1753 62 77 77 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

**Hinweise zur Handhabung**

So öffnen Sie die Kapseln und verteilen den Inhalt auf die Nahrung:

Schritt 1. Geben Sie eine kleine Menge Nahrung mit weicher Konsistenz in eine Schüssel (2 Esslöffel/30 ml Joghurt, Apfelmus, Bananen- oder Karottenpüree, Schokoladenpudding, Milchreis oder Haferbrei). Die Temperatur der Nahrung sollte der Raumtemperatur entsprechen oder darunter liegen.

|  |  |
| --- | --- |
| Text, whiteboard  Description automatically generated | Schritt 2:   * Halten Sie die Kapsel horizontal an beiden Enden und drehen Sie sie in entgegengesetzte Richtungen. |
| A picture containing text  Description automatically generated | Schritt 3:   * Ziehen Sie die Kapsel auseinander, sodass der Inhalt in die Schüssel mit der Nahrung mit weicher Konsistenz fällt. * Klopfen Sie vorsichtig auf die Kapsel, um sicherzustellen, dass alle Pellets rausfallen. * Wiederholen Sie den letzten Schritt, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert. |
| Text  Description automatically generated | Schritt 4:   * Rühren Sie den Inhalt der Kapsel vorsichtig in die Nahrung mit weicher Konsistenz ein. |
| * Nehmen Sie die gesamte Dosis unmittelbar nach dem Einrühren ein. Bewahren Sie die Mischung nicht für den späteren Verzehr auf. * Trinken Sie nach der Einnahme der Dosis ein Glas Wasser. * Entsorgen Sie die leeren Kapselhüllen. | |

So öffnen Sie die Kapseln und geben den Inhalt in eine altersgerechte Flüssigkeit:

Nicht mit Hilfe einer Flasche oder Schnabeltasse geben, da die Pellets nicht durch die Öffnung passen. Die Pellets lösen sich nicht in Flüssigkeit auf.

Wenden Sie sich an Ihre Apotheke, wenn Sie keine geeignete Spritze für die orale Gabe zu Hause haben.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Z | Schritt 1:   * Halten Sie die Kapsel horizontal an beiden Enden und drehen Sie sie in entgegengesetzte Richtungen. * Ziehen Sie die Kapsel auseinander, sodass der Inhalt in einen kleinen Becher bzw. ein Glas fällt. Klopfen Sie vorsichtig auf die Kapsel, um sicherzustellen, dass alle Pellets rausfallen. Wiederholen Sie diesen Vorgang, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert. | |
|  | * Geben Sie 1 Teelöffel (5 ml) einer altersgerechten Flüssigkeit (z. B. Muttermilch, Säuglingsnahrung oder Wasser) zu. * Belassen Sie die Pellets ungefähr 5 Minuten in der Flüssigkeit, damit sie sich mit Flüssigkeit vollsaugen (die Pellets werden sich nicht auflösen). |
| 9k= | Schritt 2:   * Tauchen Sie nach 5 Minuten die Spitze der Spritze zur oralen Gabe vollständig in das Mischgefäß ein. * Ziehen Sie den Kolben der Spritze langsam heraus, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets in die Spritze aufzuziehen. Drücken Sie den Kolben anschließend vorsichtig wieder herunter, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets wieder in das Mischgefäß zu geben. Wiederholen Sie diesen Vorgang 2- bis 3‑mal, um ein vollständiges Vermischen der Pellets mit der Flüssigkeit sicherzustellen. | |
|  | Schritt 3:   * Ziehen Sie den gesamten Inhalt in die Spritze auf, indem Sie den Kolben bis an das Ende der Spritze ziehen. | |
| A picture containing text  Description automatically generated | Schritt 4:   * Platzieren Sie die Spitze der Spritze vorne im Mund des Kindes zwischen Zunge und innerer Wange und drücken Sie dann vorsichtig den Kolben herunter, um die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets zwischen die Zunge und die innere Wange Ihres Kindes zu spritzen. Spritzen Sie die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets nicht in den hinteren Rachenraum des Kindes, da dies zu Würgen oder Verschlucken führen könnte. | |
| * Wenn noch Reste der Mischung aus Flüssigkeit und Pellets in dem Becher sind, wiederholen Sie die Schritte 3 und 4, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde. * Geben Sie die gesamte Dosis unmittelbar nach dem Mischen. Bewahren Sie die Mischung aus Flüssigkeit und Pellets nicht zur späteren Verwendung auf. * Geben Sie nach der Einnahme der Dosis Muttermilch, Säuglingsnahrung oder eine andere altersgerechte Flüssigkeit. * Entsorgen Sie die leeren Kapselhüllen. | | |