

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses 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 1 200 Mikrogramm Hartkapseln

2. 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 1 200 µg Hartkapseln

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. 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 1 200 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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 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).

4.2 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 **Fett**druck 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 7 200 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 1 200-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

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Für PFIC-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Odevixibat angewendet wird (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 zu werden, können aber auch im Ganzen geschluckt werden.

Die kleineren Kapseln mit 400 µg und 1 200 µg sind dazu bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, können aber auch geöffnet und auf Lebensmittel gestreut werden.

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

Beim Öffnen der Kapseln sollte der Patient angewiesen werden, wie folgt vorzugehen:

- eine kleine Menge (30 ml/2 Esslöffel) weicher Nahrung (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. Die Kapsel sollte vorsichtig angetippt werden, damit alle Pellets herausfallen;
- den letzten Schritt wiederholen, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert;
- die Pellets vorsichtig mit einem Löffel in die weiche Nahrung 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 bzw. keine klinischen Daten vor.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Betracht gezogen werden.

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 Hydratation während Diarrhö-Episoden sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurden bei einigen Patienten, die Odevixibat erhielten, erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet. Vor Beginn der Einnahme von Bylvay wird bei allen Patienten eine Beurteilung der Leberfunktionswerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) empfohlen; die Überwachung sollte entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden.

Vor Beginn der Einnahme von Bylvay 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.

Die Behandlung mit Odevixibat kann die Resorption fettlöslicher Arzneimittel, einschließlich lipophiler oraler Kontrazeptiva, beeinflussen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

4.5 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 7 200 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.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen hormonellen Kontrazeptiva oder anderen lipophilen Arzneimitteln durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Odevixibat beeinflusst wird.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Bylvay behandelt werden. Da die Aufnahme von lipophilen oralen Kontrazeptiva durch Odevixibat beeinträchtigt werden kann, sollte eine Barriereverhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Bylvay 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 Bylvay verzichtet werden soll/die Behandlung mit Bylvay 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).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Diarrhö (bei 7 % der Patienten).

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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei PFIC-Patienten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Abdominalschmerz ^a , hämorrhagische Diarrhö, weicher Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie

^aEinschließlich Schmerzen im Oberbauch

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei mit Bylvay behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 11 % auf. Die Nebenwirkungen Diarrhö, Abdominalschmerz und weicher Stuhl waren von kurzer Dauer, wobei die meisten Ereignisse ≤ 5 Tage dauerten; der Median für den Zeitpunkt des ersten Auftretens lag bei 16 Tagen. Alle gemeldeten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und nicht schwerwiegend. Zwei Patienten hatten klinisch signifikante Diarrhö als Nebenwirkung. Diese wird definiert als Diarrhö, die ohne sonstige Ätiologie 21 oder mehr Tage

andauerte und schwer war, stationäre Behandlung erforderte oder als wichtiges medizinisches Ereignis angesehen wurde, oder die mit einer Dehydratation einherging, die eine Behandlung mit oraler oder intravenöser Flüssigkeitstherapie und/oder andere Behandlungsmaßnahmen erforderte (siehe Abschnitt 4.4). Bei 4 % der Patienten wurde von Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Diarrhö berichtet, und bei 1 % der Patienten wurde ein Abbruch der Anwendung von Bylvay aufgrund von Diarrhö berichtet.

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](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 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 10 000 µg als Einzeldosis ohne unerwünschte Folgen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 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 bewertet. Bei Studie 1 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 1 abgeschlossen hatten, konnten an Studie 2, einer 72-wöchigen offenen

Verlängerungsstudie, teilnehmen. Der primäre Endpunkt in Studie 1 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 $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ 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 1 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 betragen 99 (116,8) E/l, 101 (69,8) E/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] $\mu\text{mol/l}$) ähnlich wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (3,0 [0,143] bzw. 247,5 [101,1] $\mu\text{mol/l}$).

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs der wichtigsten Wirksamkeitsdaten in Studie 1 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.

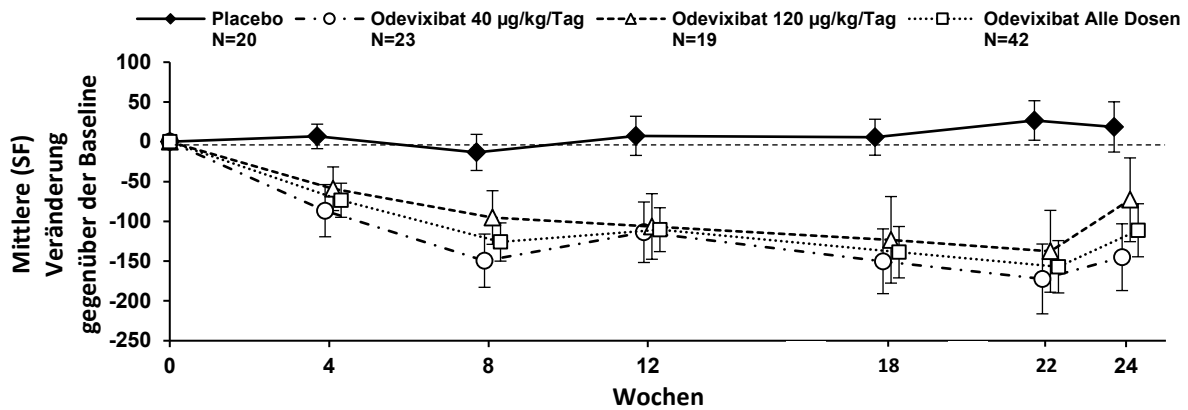
Tabelle 4: Vergleich der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für Odevixibat und Placebo während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums bei Patienten mit PFIC in Studie 1

Wirksamkeitsendpunkt	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ (N = 23)	120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ (N = 19)	Insgesamt (N = 42)
Anteil der Patienten mit reduzierten Gallensäurespiegeln im Serum am Ende der Behandlung				
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-Wert ^a		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)

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

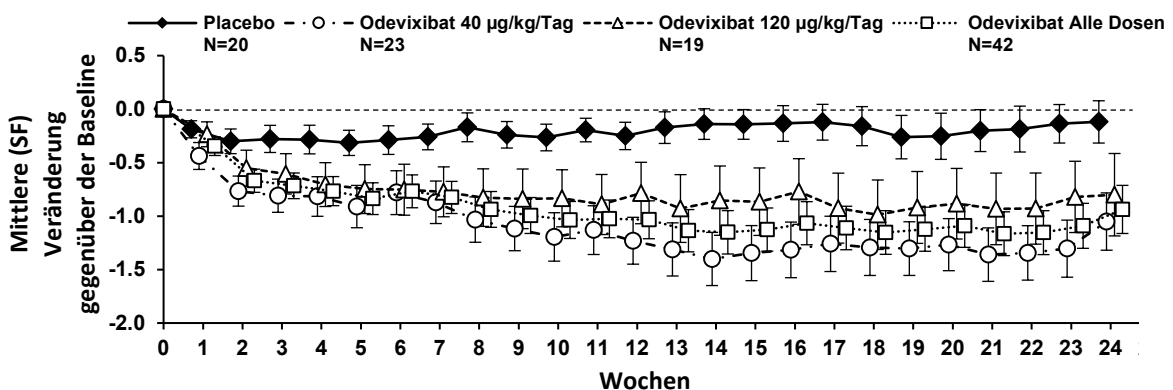
^bBasiert auf dem Kleinstquadrat-Mittelwert (least squares means) aus einer Kovarianzanalyse, wobei die Baseline-Pruritus-Werte (Tag und Nacht) als Kovariaten und die Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren (PFIC-Typ und Altersgruppe) als fixe Effekte eingestuft werden.

Abbildung 1: Mittlere Veränderung (\pm SF) der Gallensäurekonzentration im Serum ($\mu\text{mol/l}$) gegenüber der Baseline ($\mu\text{mol/l}$) im Laufe der Zeit



Anzahl der Patienten							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 $\mu\text{g/kg/Tag}$	23	21	21	20	15	14	17
120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	19	19	16	16	11	11	15
Alle Dosen	42	40	37	36	26	25	32

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



Anzahl der Patienten																											
Placebo	20	20	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 $\mu\text{g/kg/Tag}$	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	23	19	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 $\mu\text{g/kg/Tag}$	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Alle Dosen	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	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 1

Wirksamkeitseindpunkt	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag (N = 23)	120 µg/kg/Tag (N = 19)	Insgesamt (N = 42)
Alaninaminotransferase (E/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)
Aspartataminotransferase (E/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.

Bei Studie 2 handelt es sich um einen vorläufigen Datenausschnitt aus einer laufenden, 72-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie bei PFIC-Patienten, die mit Bylvay 120 µg/kg/Tag behandelt wurden. Bei den 79 Patienten (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] oder PFIC6 [1 %]), die bis zu 48 Wochen lang mit 120 µg/kg/Tag behandelt wurden, zeigte sich eine anhaltende Wirkung auf die Senkung der Gallensäurespiegel im Serum sowie eine Verbesserung des Pruritus-Scores, der ALT- und AST-Werte und des Gesamtbilirubins. Von 79 Patienten wurden bei 45 Ergebnisse zu bzw. nach Abschluss einer 48-wöchigen Behandlung mit Odevixibat ausgewertet, darunter 13, 30, 1 bzw. 1 Patient mit PFIC1, PFIC2, PFIC3 bzw. PFIC6; 9, 21, 4 bzw. 0 Patienten hatten eine Behandlungsdauer von 48 Wochen noch nicht erreicht und waren zum Stichtag des Datenausschnitts noch in der laufenden Studie. Insgesamt hatten 7 Patienten mit PFIC2 die Behandlung mit Odevixibat vor Ablauf von 48 Wochen abgebrochen. Verbesserungen der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht deuten darauf hin, dass die Wachstumsgeschwindigkeit gesteigert ist und dass aktiv wachsende Kinder potenziell Wachstumsrückstand aufholen können.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bylvay eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer Population von Kindern unter 6 Monaten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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.

5.2 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 (C_{\max}) wird innerhalb von 1 bis 5 Stunden erreicht. Simulierte C_{\max} -Werte in einer pädiatrischen PFIC-Patientenpopulation für die Dosen $40\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und $120\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ betragen $0,211\ \text{ng}/\text{ml}$ bzw. $0,623\ \text{ng}/\text{ml}$; die AUC-Werte betragen $2,26\ \text{ng} \times \text{h}/\text{ml}$ bzw. $5,99\ \text{ng} \times \text{h}/\text{ml}$. 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 (800-1 000 Kalorien mit ca. 50 % des gesamten Kaloriengehalts der Mahlzeit aus Fett) führte im Vergleich zur Anwendung unter Nüchternbedingungen zu einer Reduzierung der C_{\max} um ca. 72 % und der AUC_{0-24} um ca. 62 %. Wenn Odevixibat auf Apfelsmus gestreut wurde, wurden gegenüber der Gabe unter Nüchternbedingungen eine Reduzierung der C_{\max} und der AUC_{0-24} 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 $40\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und $120\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ $40,3$ bzw. $43,7\ \text{l}/\text{kg}$.

Biotransformation

Odevixibat wird bei Menschen minimal metabolisiert.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von $3\ 000\ \mu\text{g}$ 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 $40\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und $120\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ $26,4\ \text{l}/\text{kg}/\text{h}$ bzw. $23,0\ \text{l}/\text{kg}/\text{h}$, und die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 2,5 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{\max} und AUC_{0-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 Verstoffwechslung 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.

5.3 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 $\geq 2,3$ 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose

Kapselhülle

Bylway 200 µg und 600 µg Hartkapseln
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Bylway 400 µg und 1 200 µg Hartkapseln
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 30 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20

413 46 Göteborg

Schweden

E-Mail: medinfo@albireopharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1566/001

EU/1/21/1566/002

EU/1/21/1566/003

EU/1/21/1566/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

A. 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)

B. 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).

C. 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.

D. 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).

E. 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

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 200 MIKROGRAMM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 200 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. 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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 400 MIKROGRAMM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 400 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. 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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 600 MIKROGRAMM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 600 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. 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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 1 200 MIKROGRAMM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 1 200 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bylvay 1 200 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT FÜR 1 200 MIKROGRAMM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bylvay 1 200 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Albireo AB
Arvid Wallgrens backe 20
413 46 Göteborg
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Bylvay 200 Mikrogramm Hartkapseln
Bylvay 400 Mikrogramm Hartkapseln
Bylvay 600 Mikrogramm Hartkapseln
Bylvay 1 200 Mikrogramm Hartkapseln
Odevixibat

▼ Dieses 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

1. 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.

2. 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.

Bei einigen Patienten, die Bylvay erhalten, können erhöhte Leberwerte auftreten. Eine Überprüfung der Leberfunktion wird vor der Behandlung mit Bylvay bei allen Patienten empfohlen. Ihr Arzt kann Ihnen eine häufigere Überwachung empfehlen, wenn Ihre Leberwerte erhöht sind. Ihr Arzt kann empfehlen, dass Ihr Vitamin-A-, -D- und -E-Spiegel im Blut und der Blutgerinnungswert INR vor und während der Behandlung mit Bylvay getestet werden.

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, einschließlich oral eingenommener Verhütungsmittel, 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 wird die Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen, da die Aufnahme lipophiler oraler Verhütungsmittel durch Odevixibat beeinträchtigt werden kann.

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.

3. 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 7 200 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.

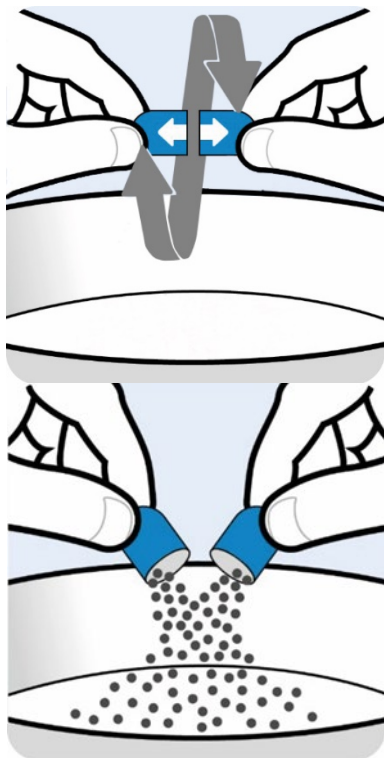
Alle Kapseln können entweder unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt oder auf die Nahrung gestreut werden.

Die größeren Kapseln mit 200 µg und 600 µg sind dazu bestimmt, geöffnet und auf Lebensmittel gestreut 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 werden.

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

- Geben Sie eine kleine Menge weicher Lebensmittel 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;



- Halten Sie die Kapsel horizontal an beiden Enden und drehen Sie sie in entgegengesetzte Richtungen.
- Ziehen Sie die Kapsel auseinander, sodass der Inhalt in die Schüssel mit der weichen Nahrung fällt.
- Tippen Sie die Kapsel vorsichtig an, damit alle Pellets herausfallen.
- Wiederholen Sie die letzten Schritte, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert.



- Rühren Sie den Inhalt der Kapsel vorsichtig in die weiche Nahrung ein.

- Nehmen Sie die gesamte Dosis unmittelbar nach dem Einrühren ein. Bewahren Sie das Gemisch nicht für den späteren Verzehr auf.
- Trinken Sie nach der Einnahme der Dosis ein Glas Wasser.
- Entsorgen Sie alle leeren Kapselhüllen.

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.

4. 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:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, einschließlich Durchfall mit blutigem Stuhl, weicher Stuhl
- Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen)
- 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 aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. 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. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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.

6. 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 1 200 Mikrogramm Hartkapsel enthält 1 200 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 1 200 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 1 200 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

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20

413 46 Göteborg

Schweden

E-Mail: medinfo@albireopharma.com

Hersteller

Almac Pharma Services Ltd.

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Vereinigtes Königreich (Nordirland)

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.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.