

▼ 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 1200 Mikrogramm Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Bylvay 200 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 200 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 400 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 400 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 600 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 600 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 1200 µg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Odevixibat 1,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 1200 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 × 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 × 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 × 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 × 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.

Siehe Tabelle 1

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 Tageshöchstosis von 7200 µg/Tag nicht überschritten werden darf.

Siehe Tabelle 2

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 Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht ausreichend untersucht worden. Aufgrund der minimalen Resorption ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch kann bei diesen Patienten eine zu-

**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	<b>1</b>	oder	nicht zutreffend
7,5 bis < 12,5	<b>2</b>	oder	1
12,5 bis < 17,5	<b>3</b>	oder	nicht zutreffend
17,5 bis < 25,5	<b>4</b>	oder	2
25,5 bis < 35,5	6	oder	<b>3</b>
35,5 bis < 45,5	8	oder	<b>4</b>
45,5 bis < 55,5	10	oder	<b>5</b>
≥ 55,5	12	oder	<b>6</b>

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

**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	<b>1</b>	oder	nicht zutreffend
7,5 bis < 12,5	<b>2</b>	oder	1
12,5 bis < 17,5	<b>3</b>	oder	nicht zutreffend
17,5 bis < 25,5	<b>4</b>	oder	2
25,5 bis < 35,5	6	oder	<b>3</b>
35,5 bis < 45,5	8	oder	<b>4</b>
45,5 bis < 55,5	10	oder	<b>5</b>
≥ 55,5	12	oder	<b>6</b>

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

sätzliche 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

Bylvy 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.

#### **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**

##### 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 klinische 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 Bilirubin Spiegel 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.

#### **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 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.

**4.6 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).

**4.7 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.

**4.8 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).

Siehe Tabelle 3

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 Vitamingergänzung 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

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

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö <sup>a</sup> Erbrechen Abdominalschmerz <sup>b</sup>
	Häufig	Hepatomegalie, AST erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Vitamin D-Mangel
	Häufig	Vitamin-E-Mangel

<sup>a</sup> Beruht auf der kombinierten Häufigkeit von Diarrhö, hämorrhagischer Diarrhö und weichem Stuhl

<sup>b</sup> Einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

**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 10000 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 Gallen- therapie, 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 Bylvy 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 × ULN oder Bilirubin-Konzentrationen > 10 × 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 Behand-

lungswochen 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 m<sup>2</sup>. Die mittleren Ausgangswerte (Standardabweichung) der ALT-, AST- und Bilirubin betragen 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.

Siehe Tabelle 4 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 5

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.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

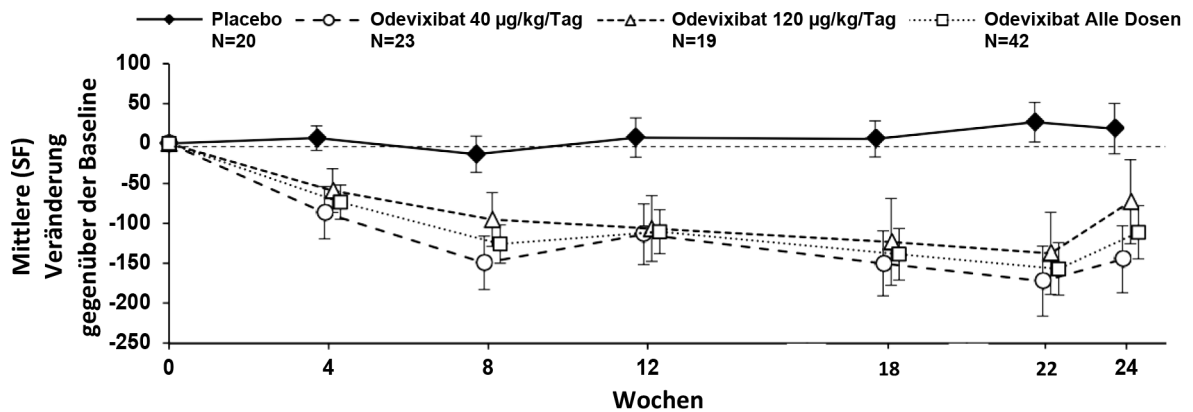
In der gepoolten Phase-3-Analyse betrug die mediane Expositionsdauer bei den

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

Wirksamkeits- endpunkt	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag (N = 23)	120 µg/kg/Tag (N = 19)	Insgesamt (N = 42)
<b>Anteil der Patienten mit reduzierten Gallensäurespiegeln im Serum am Ende der Behandlung (Responder<sup>a</sup>)</b>				
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 <sup>b</sup>		0,0015	0,0174	0,0015
<b>Anteil der positiven Pruritus-Bewertungen während des Behandlungszeitraums</b>				
Anteil	28,74	58,31	47,69	53,51
Relativer Unterschied (SF) im Vergleich zu Placebo (95 %-KI) <sup>c</sup>		28,23 (9,18) (9,83, 46,64)	21,71 (9,89) (1,87, 41,54)	24,97 (8,24) (8,45, 41,49)

<sup>a</sup> Responder wurden definiert als eine mindestens 70-prozentige Verringerung der Serumgallensäurekonzentration gegenüber dem Ausgangswert oder das Erreichen eines Wertes ≤ 70 µmol/l.  
<sup>b</sup> Basiert auf dem nach PFIC-Typ stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die p-Werte für die Dosisgruppen wurden hinsichtlich Multiplizität angepasst.  
<sup>c</sup> Basiert 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 wurden.

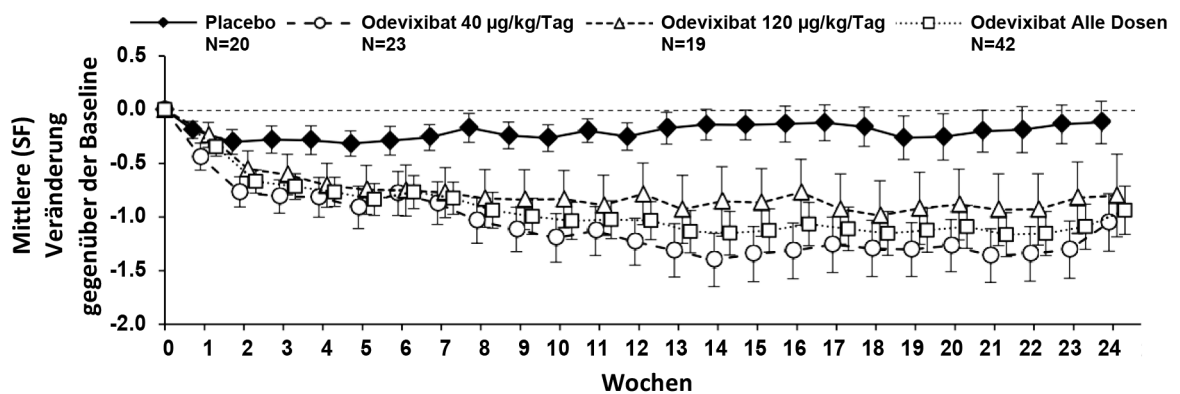
Abbildung 1: Mittlere Veränderung (± SF) der Gallensäurekonzentration im Serum (µmol/l) gegenüber der Baseline (µmol/l) im Laufe der Zeit



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



Anzahl der Patienten

Placebo	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 µg/kg/Tag	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	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	16	16	15	14
Alle Dosen	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31	

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 betragen 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.

**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<sub>max</sub>) wird innerhalb von 1 bis 5 Stunden erreicht. Simulierte C<sub>max</sub>-Werte in einer pädiatrischen PFIC-Patientenpopulation für die Dosen

**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)
<b>Alanin-Aminotransferase (U/l) (Mittelwert [SF])</b>				
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) <sup>a</sup>		-14,8 (16,63) (-48,3, 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6, 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1, 15,4)
<b>Aspartat-Aminotransferase (U/l) (Mittelwert [SF])</b>				
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)
<b>Gesamtbilirubin (µmol/l) (Mittelwert [SF])</b>				
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)
<b>Körpergröße z-Scores (Mittelwert [SF])</b>				
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) <sup>a</sup>		0,32 (0,16) (0,00, 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18, 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05, 0,53)
<b>Körpergewicht z-Scores (Mittelwert [SF])</b>				
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) <sup>a</sup>		0,28 (0,14) (-0,01, 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22, 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08, 0,44)

<sup>a</sup> Basiert 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.

40 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag betragen 0,211 ng/ml bzw. 0,623 ng/ml; die AUC-Werte betragen 2,26 ng × h/ml bzw. 5,99 ng × 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 C<sub>max</sub> um ca. 72 % und der AUC<sub>0–24</sub> um ca. 62 %.

Wenn Odevixibat auf Apfelsmus gestreut wurde, wurden gegenüber der Gabe unter Nüchternbedingungen eine Reduzierung der C<sub>max</sub> und der AUC<sub>0–24</sub> 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 C<sub>max</sub> und AUC<sub>0–t</sub> 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 Stoffwechsellage 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 mögliche Nebenwirkungen zu betrachten.

cherweise 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-AUC<sub>0-24</sub> 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-AUC<sub>0-24</sub> 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-AUC<sub>0-24</sub> 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

#### *Bylvay 200 µg und 600 µg Hartkapseln*

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

#### *Bylvay 400 µg und 1200 µg Hartkapseln*

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Drucktinte

Schellack  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

## 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

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Frankreich

## 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:  
16. Juli 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

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

#### Deutschland:

#### **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

#### Österreich:

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

#### Deutschland/Österreich:

#### **PACKUNGSGRÖSSEN**

1 Flasche mit 30 Hartkapseln

#### **KONTAKTADRESSE**

Ipsen Pharma GmbH  
Einsteinstraße 174  
D-81677 München  
Tel.: +49 89 262043289

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

