

▼ 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 H₂O entsprechend 200 Mikrogramm Odevixibat.

Bylvay 400 µg Hartkapseln

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

Bylvay 600 µg Hartkapseln

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

Bylvay 1200 µg Hartkapseln

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

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 1 200 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

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).

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

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

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

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

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

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

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 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.

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 Leberfunktions-tests 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 Bylvy 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 Bylvy 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 beeinflussen (siehe Abschnitte 4.5).

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 zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg) und Levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) enthaltenden lipophilen kombinierten oralen Kontrazeptivum an erwachsenen gesunden Frauen hatte die gleichzeitige Anwendung von Odevixibat keine Auswirkungen auf die AUC von LVN und verminderte die AUC von EE 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 Bylvy 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 Bylvy 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 Bylvy verzichtet werden soll/die Behandlung mit Bylvy 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).

Siehe Tabelle 3

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 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>

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

^a Einschließlich Schmerzen im Oberbauch

- 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>

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 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ Odevixibat oder 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ 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 $> 10 \times \text{ULN}$ oder Bili-

rubin-Konzentrationen $> 10 \times \text{ULN}$ wurden ausgeschlossen. Bei 13 % der Patienten war zuvor eine biliäre Diversionsoption 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 $\leq 70 \mu\text{mol}/\text{l}$ 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 % weib. 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) $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. 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] $\mu\text{mol}/\text{l}$) ähnlich wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (3,0 [0,143] bzw. 247,5 [101,1] $\mu\text{mol}/\text{l}$).

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.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 4 und Abbildung 2 auf Seite 5

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

Wirksamkeits- endpunkt	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/Tag (N = 23)	120 µg/kg/Tag (N = 19)	Insgesamt (N = 42)
Anteil der Patienten mit reduzierten Gallensäurespiegeln im Serum am Ende der Behandlung				
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)

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

^b 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 werden.

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 5

Bei Studie 2 handelt es sich um einen vorläufigen Datenausschnitt aus einer laufenden, 72-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie

bei PFIC-Patienten, die mit Bylvy 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 Stu-

die. 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 Bylvy 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

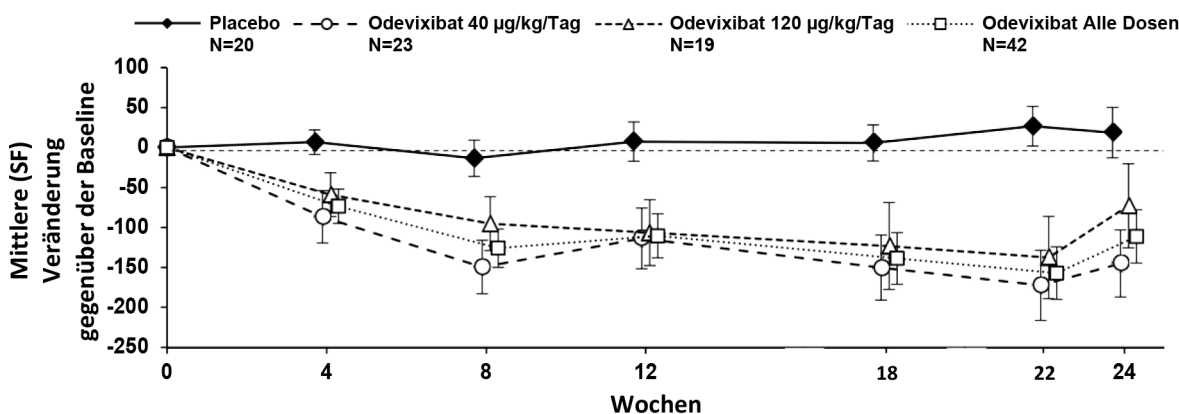
Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden,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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

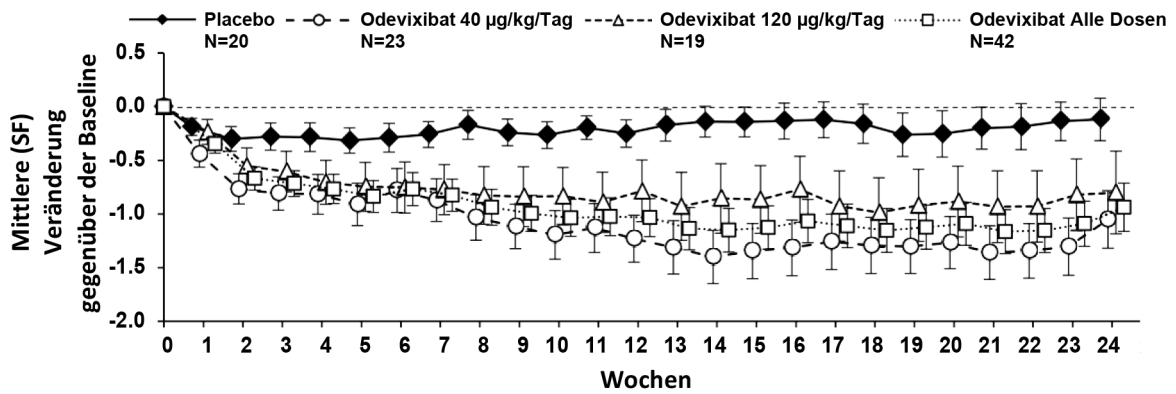
Odevixibat wird nach oraler Gabe minimal resorbiert; es liegen keine Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit beim Menschen vor, und die geschätzte relative Bioverfügbarkeit beträgt < 1 %. Die maximale Plasmakonzentration von Odevixibat (C_{max}) wird innerhalb von 1 bis 5 Stunden erreicht. Simulierte C_{max}-Werte in einer pädiatrischen PFIC-Patientenpopulation für die Dosen 40 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.

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	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg/Tag	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg/Tag	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	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	36	35	34	35	35	35	34	31

Tabelle 5: Vergleich der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse in Bezug auf Wachstum und hepatische biochemische Parameter für Odevisibat und Placebo während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums bei Patienten mit PFIC in Studie 1

Wirksamkeits- endpunkt	Placebo (N = 20)	Odevisibat		
		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)
Aspartaminotransferase (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)

^a 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.

Auswirkungen von Nahrung

Die systemische Exposition von Odevisibat lässt keine Wirksamkeitsprognose zu. Daher wird keine Dosisanpassung im Hinblick auf die Auswirkungen der Einnahme von Nahrung als notwendig erachtet. Die gleichzei-

tige 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 Re-

duzierung der C_{max} um ca. 72 % und der AUC_{0–24} um ca. 62 %.

Wenn Odevisibat auf Apfelmus 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 Odevisibat bei jüngeren Kindern auf die Nahrung gestreut werden muss, kann Odevisibat mit Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Odevisibat 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

Odevisibat wird bei Menschen minimal metabolisiert.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 3 000 µg radioaktiv markiertem Odevisibat 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 Odevisibat 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_{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 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 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 Or-

ganogenese 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_{0–24} 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-AUC_{0–24} 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-AUC_{0–24} 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
Hypermellose

Kapselhülle

Bylvy 200 µg und 600 µg Hartkapseln
Hypermellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Bylvy 400 µg und 1200 µg Hartkapseln
Hypermellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (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

3 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
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
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

Februar 2024

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt