

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bylvay 200 microgram harde capsules

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

Bylvay 400 microgram harde capsules

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

Bylvay 600 microgram harde capsules

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

Bylvay 1200 microgram harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Bylvay 200 microgram harde capsules

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

Bylvay 400 microgram harde capsules

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

Bylvay 600 microgram harde capsules

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

Bylvay 1200 microgram harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

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

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

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

Dosisescalatie

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

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

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

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

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

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

Gemiste doses

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

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van odeixibat bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte waarvoor hemodialyse nodig is (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor PFIC-patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer odeixibat wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

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

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

Toediening in zacht voedsel

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten periodieke leverfunctietesten worden overwogen.

Diarree is gemeld als vaak voorkomende bijwerking van odevixibat. Diarree kan tot uitdroging leiden. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd om tijdens episoden van diarree voldoende hydratatie te waarborgen (zie rubriek 4.8).

In klinische onderzoeken werden bij sommige patiënten die odevixibat kregen, verhoogde leverfunctiewaarden waargenomen. Voor alle patiënten wordt aanbevolen om, voordat behandeling met Bylvay wordt ingesteld, de leverfunctiewaarden te beoordelen (alanineaminotransferase,

aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase, alkalinefosfatase en totaalbilirubine) en volgens de standaard klinische praktijk te controleren.

Voor patiënten met verhoogde leverfunctiewaarden moet worden overwogen vaker controles uit te voeren.

Voor alle patiënten wordt aanbevolen om, voordat behandeling met Bylvay wordt ingesteld, de spiegels van in vet oplosbare vitaminen (vitamine A, D, E) en de internationaal genormaliseerde ratio (INR) te beoordelen en volgens de standaard klinische praktijk te controleren.

Behandeling met odeixibat kan van invloed zijn op de opname van in vet oplosbare geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Transporteiwitgedieerde interacties

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

Cytochroom P450-gedieerde interacties

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking (gemeld bij 7% van de patiënten) was diarree.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

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

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

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen bij patiënten met PFIC

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, buikpijn ^a , hemorragische diarree, zachte ontlasting
Lever- en galaandoeningen	hepatomegalie

^a Met inbegrip van bovenbuikpijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen deden zich voor bij 11% van de patiënten die werden behandeld met Bylvay. De bijwerkingen diarree, buikpijn en zachte ontlasting waren van korte duur: de meeste duurden ≤ 5 dagen; de mediane tijd tot het eerste optreden was 16 dagen. Alle gemelde bijwerkingen waren licht tot matig van ernst en niet-ernstig van aard. Twee patiënten kregen klinisch significante diarree, gedefinieerd als: diarree die 21 dagen of langer aanhield en geen andere medische oorzaak had, ernstig was qua intensiteit, ziekenhuisopname vereiste of beschouwd werd als belangrijk medisch voorval, of zich voordeed met gelijktijdige uitdroging die orale of intraveneuze rehydratie en/of een andere behandeling noodzakelijk maakte (zie rubriek 4.4). Onderbreking van de behandeling vanwege diarree werd gemeld voor 4% van de patiënten en stopzetting van Bylvay wegens diarree werd gemeld voor 1%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Bylvay bij patiënten met PFIC werd in twee fase 3-onderzoeken beoordeeld. Onderzoek 1 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een looptijd van 24 weken dat werd uitgevoerd onder 62 patiënten met een bevestigde diagnose van PFIC type 1 of type 2. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar placebo of 40 of 120 µg/kg/dag odeixibat en gestratificeerd op basis van PFIC-type (1 of 2) en leeftijd (6 maanden tot 5 jaar, 6 tot 12 jaar, en 13 tot ≤ 18 jaar). Patiënten met pathologische variaties van het ABCB11-gen die voorspellend zijn voor de volledige afwezigheid van het BSEP-eiwit en patiënten met een ALAT > 10 × ULN of bilirubine > 10 × ULN werden uitgesloten. Bij 13% van de patiënten was eerder een biliaire diversie aangelegd. Patiënten die onderzoek 1 voltooiden, kwamen in aanmerking voor deelname aan onderzoek 2, een open-label uitbreidingsonderzoek met een looptijd van 72 weken. Het primaire eindpunt in onderzoek 1 was het percentage patiënten bij wie de nuchtere serumgalzuurspiegels minimaal 70% waren gedaald of die in week 24 een niveau van ≤ 70 µmol/l bereikten.

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

De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten in onderzoek 1 was 3,2 (0,5 tot 15,9) jaar; 50% was mannelijk en 84% was wit. 27% van de patiënten had PFIC type 1 en 73% had PFIC type 2. Bij baseline werd 81% van de patiënten behandeld met UDCA, 66% met rifampicine en 89% met UDCA en/of rifampicine. De leverfunctiestoornis bij baseline volgens de Child-Pugh-classificatie was bij 66% van de patiënten licht en bij 34% van de patiënten matig. De gemiddelde (SD) eGFR bij baseline was 164 (30,6) ml/min/1,73 m². De gemiddelde (SD) ALAT, ASAT en bilirubinespiegels bij baseline waren respectievelijk 99 (116,8) E/l, 101 (69,8) E/l, en 3,2 (3,57) mg/dl. De gemiddelde (SD) pruritusscore (bereik: 0-4) en serumgalzuurspiegels bij baseline waren vergelijkbaar bij patiënten die met odeixibat werden behandeld (respectievelijk 2,9 [0,089] en 252,1 [103,0] µmol/l), en patiënten die met placebo werden behandeld (respectievelijk 3,0 [0,143] en 247,5 [101,1] µmol/l).

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

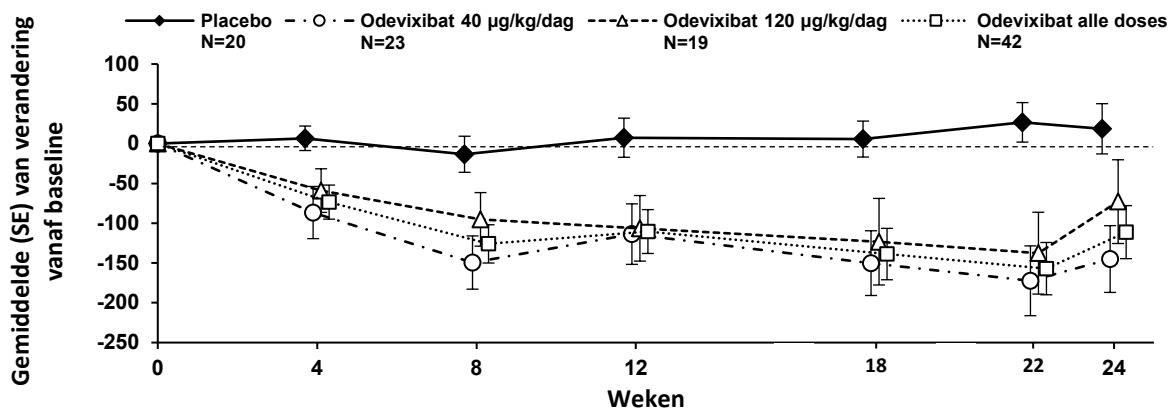
Tabel 4: Vergelijking van belangrijke werkzaamheidsuitkomsten voor odevixibat vs. placebo voor de behandelperiode van 24 weken bij patiënten met PFIC in onderzoek 1

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

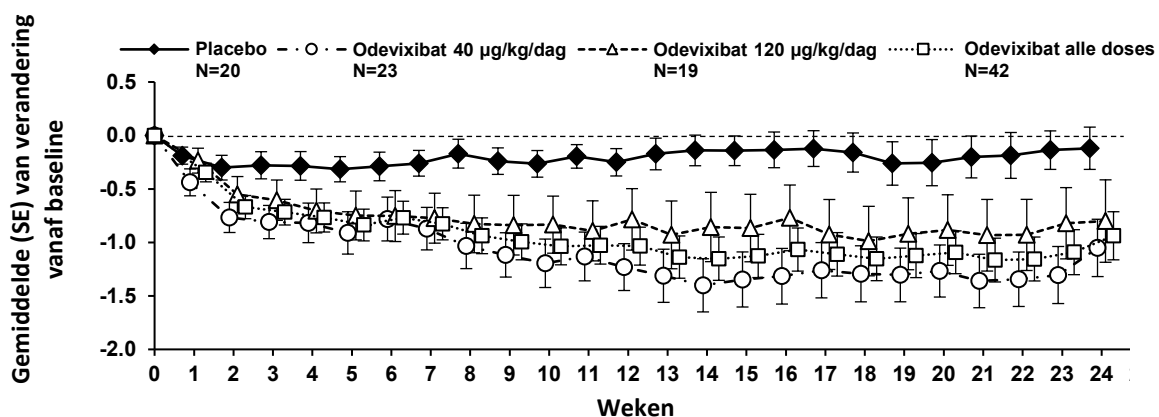
^b Gebaseerd op kleinstekwadratengemiddelden van een analyse van het covariantiemodel met dag- en nachtscores voor pruritus bij baseline als covariaten en behandelingsgroep en stratificatiefactoren (PFIC-type en leeftijdscategorie) als vaste effecten.

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



Aantal patiënten							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/dag	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/dag	19	19	16	16	11	11	15
Alle doses	42	40	37	36	26	25	32

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



Aantal patiënten

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg/dag	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg/dag	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Alle doses	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

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

Tabel 5: Vergelijking van werkzaamheidsuitkomsten voor groei en biochemische leverparameters voor odeixibat vs. placebo voor de behandelperiode van 24 weken bij patiënten met PFIC in onderzoek 1

Werkzaamheidseindpunt	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/dag (N=23)	120 µg/kg/dag (N=19)	Totaal (N=42)
Alanineaminotransferase (E/l) (gemiddelde [SE])				
Baseline	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Verandering tot week 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^a		-14,8 (16,63) (-48,3; 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6; 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1; 15,4)
Aspartaataminotransferase (E/l) (gemiddelde [SE])				
Baseline	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Verandering tot week 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Totaalbilirubine (µmol/l) (gemiddelde [SE])				
Baseline	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Verandering tot week 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-scores voor lengte (gemiddelde [SE])				
Baseline	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Verandering tot week 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^a		0,32 (0,16) (0,00; 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18; 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05; 0,53)
Z-scores voor gewicht (gemiddelde [SE])				
Baseline	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Verandering tot week 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Gemiddeld verschil vs. placebo (95%-BI) ^a		0,28 (0,14) (-0,01; 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22; 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08; 0,44)

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

Onderzoek 2 is een tussentijdse gegevensafkapping van een lopend open-label uitbreidingsonderzoek met een looptijd van 72 weken onder PFIC-patiënten die worden behandeld met Bylvay 120 µg/kg/dag. De 79 patiënten (PFIC1 [22%], PFIC2 [51%], PFIC3 [5%] of PFIC6 [1%]), die maximaal 48 weken werden behandeld met 120 µg/kg/dag, ondervonden een blijvende verlaging van serumgalzouten en verbetering van de pruritusscore, ALAT, ASAT en totaalbilirubine. Van de 79 patiënten werden er 45 beoordeeld in of na week 48 van de behandeling met odeixibat, waarvan 13, 30, 1 en 1 patiënt(en) met respectievelijk PFIC1, PFIC2, PFIC3 en PFIC6. Respectievelijk 9, 21, 4, en 0 patiënten hadden de 48 weken nog niet bereikt en werden op het moment van de gegevensafkapping nog behandeld. In totaal waren 7 patiënten met PFIC2 gestopt vóór week 48 van de behandeling met odeixibat. Verbeteringen in de Z-scores voor lengte en gewicht wijzen op een verhoogde groeisnelheid en de mogelijkheid dat kinderen in de groei hun groeiachterstand inhalen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bylvay in de subgroep van pediatrische patiënten van minder dan 6 maanden oud (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan

komen, ieder jaar beoordelen en deze SPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiemiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Effect van voedsel

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

Distributie

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

Biotransformatie

Odevixibat wordt bij de mens minimaal gemetaboliseerd.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Overeenkomstig het mechanisme en de plaats van de werking van odevixibat in het spijsverteringskanaal is geen relatie tussen systemische blootstelling en klinische effecten

waargenomen. Ook kon geen relatie tussen dosis en respons worden vastgesteld voor het onderzochte dosisbereik 10-200 µg/kg/dag en de farmacodynamische parameters C₄ en FGF19.

Bijzondere populaties

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

In vitro-onderzoeken

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

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

Odevixibat is geen BCRP-substraat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose Ph.Eur

Omhulsel van de capsule

Bylvay 200 microgram en 600 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Bylvay 400 microgram en 1200 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak Ph.Eur
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een knoeibestendige, kindveilige polypropyleen sluiting.
Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om te kunnen onderzoeken of behandeling met odeixibat chirurgische biliare diversie ('surgical biliary diversion', SBD) en/of levertransplantatie (OLT) vertraagt, met een gematchte vergelijking met onbehandelde PFIC-patiënten, moet de vergunninghouder op basis van gegevens van een ziekteregister van patiënten van 6 maanden of ouder met progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) volgens een overeengekomen protocol een onderzoek uitvoeren en de resultaten hiervan overleggen.	Samen met de jaarlijkse herbeoordelingen dienen jaarlijks tussentijdse rapporten te worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR 200 MICROGRAM****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bylvay 200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bylvay 200 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 200 MICROGRAM

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 400 MICROGRAM

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 400 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bylvay 400 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 400 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 400 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 600 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 600 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bylvay 600 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 600 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 600 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 1200 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 1200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Bylvay 1200 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 1200 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bylvay 1200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

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

EU/1/21/1566/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bylvay en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bylvay en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bylvay bevat de werkzame stof odevixibat. Odevixibat is een geneesmiddel dat ervoor zorgt dat bepaalde stoffen, die galzuren worden genoemd, beter uit het lichaam worden afgevoerd. Galzuren zijn bestanddelen van gal, een vloeistof die helpt bij de spijsvertering. Gal wordt gemaakt door de lever en uitgescheiden naar de darmen. Odevixibat blokkeert het mechanisme dat galzuren gewoonlijk weer opneemt uit de darmen, nadat ze hun werk gedaan hebben. Daardoor kunnen ze het lichaam verlaten in de ontlasting.

Bylvay wordt gebruikt om progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) te behandelen bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden of ouder. PFIC is een leverziekte die wordt veroorzaakt door ophoping van galzuren (dit heet cholestase of galstuwning) die in de loop van de tijd erger wordt en vaak gepaard gaat met hevige jeuk.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als het volgende van toepassing is:

- Er is bij u vastgesteld dat het galzoutexportpomp-eiwit volledig afwezig is of niet functioneert.

- U heeft een ernstig verminderde leverfunctie
 - U heeft een verminderde maag- of darmperistaltiek (de samentrekkende bewegingen van de maag en darmen) of een verminderde circulatie van galzuren tussen lever, gal en dunne darm als gevolg van geneesmiddelen, operaties of andere ziekten dan PFIC.
- De werkzaamheid van odevixibat kan hierdoor namelijk minder worden.

Neem contact op met uw arts als u last van diarree krijgt, terwijl u Bylvay gebruikt. Patiënten met diarree wordt aangeraden voldoende te drinken om uitdroging te voorkomen.

Bij sommige patiënten die Bylvay krijgen, kunnen verhoogde leverfunctiewaarden optreden. Een beoordeling van de leverfunctie voorafgaand aan behandeling met Bylvay wordt aanbevolen voor alle patiënten. Als u verhoogde leverfunctiewaarden heeft, kan uw arts aanraden uw leverfunctie vaker te controleren.

Uw arts kan aanbevelen uw bloedspiegels van vitamine A, D en E en uw bloedstollingswaarde (INR) te meten voorafgaand en tijdens de behandeling met Bylvay.

Kinderen

Bylvay wordt niet aanbevolen voor baby's jonger dan 6 maanden, omdat het niet bekend is of het geneesmiddel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bylvay nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Behandeling met odevixibat kan van invloed zijn op de opname van in vet oplosbare vitaminen zoals vitamine A, D en E, en van bepaalde geneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Bylvay wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Het is niet bekend of odevixibat in de moedermelk terecht kan komen en van invloed kan zijn op de baby. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of om behandeling met Bylvay te vermijden, waarbij rekening wordt gehouden met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Bylvay voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling moet worden ingesteld door en uitgevoerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van progressieve leverziekte met verminderde galstroom.

De dosis Bylvay is gebaseerd op uw gewicht. Uw arts zal berekenen wat voor u de juiste hoeveelheid capsules en de juiste sterkte is.

De aanbevolen dosering is

- 40 microgram odeixibat per kilogram lichaamsgewicht eenmaal daags
- Als het geneesmiddel na drie maanden niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosis verhogen naar 120 microgram odeixibat per kilogram lichaamsgewicht (tot maximaal 7200 microgram eenmaal daags).

Voor volwassenen worden geen verschillende doses aanbevolen.

Gebruiksaanwijzing

Neem de capsules eenmaal daags, 's ochtends, in met of zonder voedsel.

Alle capsules kunnen ofwel in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water ofwel worden geopend om de inhoud over voedsel of in een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) te strooien.

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

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

Gedetailleerde instructies over het openen van de capsules en het over voedsel of in een vloeistof strooien van de inhoud kunt u vinden aan het eind van deze bijsluiter.

Als het geneesmiddel uw aandoening na zes maanden ononderbroken dagelijkse behandeling niet verbetert, zal uw arts u een andere behandeling aanbevelen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts als u denkt dat u te veel Bylvay heeft ingenomen.

Mogelijke symptomen van een overdosis zijn diarree en maag- en darmproblemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Bylvay zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequentie:
vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree, met inbegrip van diarree met bloed in de ontlasting, zachte ontlasting
- buikpijn
- vergrote lever

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het flesje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is odevixibat.
Elke Bylvay 200 microgram harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
Elke Bylvay 400 microgram harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
Elke Bylvay 600 microgram harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
Elke Bylvay 1200 microgram harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose

Omhuulsel van de capsule

Bylvay 200 microgram en 600 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Bylvay 400 microgram en 1200 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt
Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Bylvay eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bylvay 200 microgram harde capsules:

Capsules maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, met het opschrift “A200” in zwarte inkt.

Bylvay 400 microgram harde capsules:

Capsules maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, met het opschrift “A400” in zwarte inkt.

Bylvay 600 microgram harde capsules:

Capsules maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, ondoorzichtige dop en romp, met het opschrift “A600” in zwarte inkt.

Bylvay 1200 microgram harde capsules:

Capsules maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, ondoorzichtige dop en romp, met het opschrift “A1200” in zwarte inkt.

Bylvay harde capsules worden verpakt in een plastic flesje met een manipulatiebestendige, kindveilige polypropyleen sluiting. Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

Fabrikant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien, Luxembourg/
Luxemburg**
Ipsen NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma s.r.o
Tel: +420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: +34 936 858 100

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 555 5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: +31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

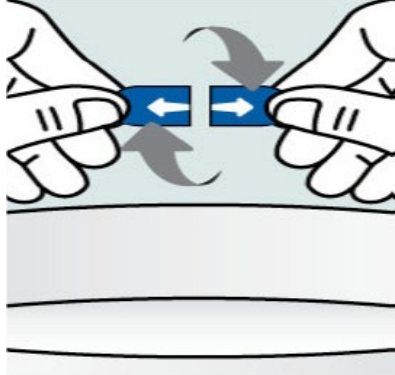
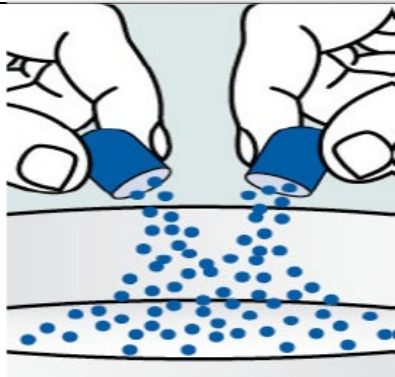

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies

Instructies om de capsules te openen en de inhoud over voedsel te strooien:


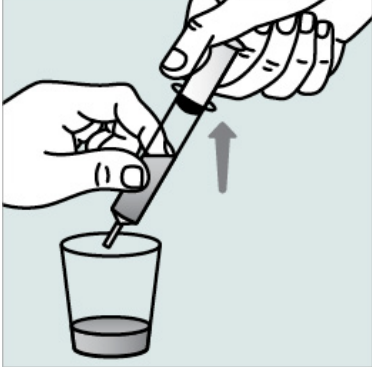
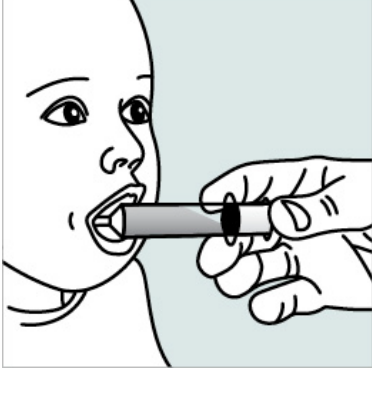
Stap 1. Doe een beetje zacht voedsel in een kom (2 eetlepels/30 ml yoghurt, appelmoes, geprakte banaan of wortelpuree, chocoladepudding, rijstepap of havermoutpap). Het voedsel moet op kamertemperatuur of kouder zijn.

	<p>Stap 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast en draai in tegengestelde richtingen.
	<p>Stap 3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trek de capsulehelften uit elkaar om de inhoud te legen in de kom met zacht voedsel.• Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven.• Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
	<p>Stap 4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Meng de inhoud van de capsule voorzichtig door het zachte voedsel.
<ul style="list-style-type: none">• Neem de hele dosis onmiddellijk na het mengen in. Bewaar het mengsel niet om later te gebruiken.• Drink een glas water na de dosis.• Gooi de lege capsulehulzen weg.	

Instructies om de capsules te openen en de inhoud in een voor de leeftijd geschikte vloeistof te strooien:

Niet toedienen via een flesje of “tuitbeker”, want de bolletjes gaan niet door de opening. De bolletjes lossen niet op in vloeistoffen.

Neem contact op met uw apotheek als u thuis geen geschikte doseerspuit voor orale toediening heeft.

	<p>Stap 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast en draai in tegengestelde richtingen. • Trek de capsulehelften uit elkaar om de inhoud te legen in een klein kopje of glas. Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven. Herhaal dit als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is. • Voeg 1 theelepel (5 ml) van een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) toe. • Laat de bolletjes ongeveer 5 minuten in de vloeistof zitten, zodat ze helemaal nat kunnen worden (de bolletjes lossen niet op).
	<p>Stap 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaats na 5 minuten de punt van de doseerspuit voor orale toediening helemaal in de mengbeker. • Trek de zuiger van de spuit langzaam op om het vloeistof/bolletjesmengsel in de spuit op te zuigen. Druk de zuiger voorzichtig weer omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel terug in de mengbeker te spuiten. Doe dit 2 tot 3 keer om ervoor te zorgen dat de bolletjes volledig door de vloeistof worden gemengd.
	<p>Stap 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trek de volledige inhoud op in de doseerspuit voor orale toediening door de zuiger tot aan het einde van de spuit te trekken.
	<p>Stap 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaats de punt van de doseerspuit voor orale toediening voor in de mond van het kind tussen de tong en de zijkant van de mond, en druk vervolgens de zuiger voorzichtig omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel tussen de tong en de zijkant van de mond van uw kind te spuiten. Spuit geen vloeistof/bolletjesmengsel achter in de keel van het kind, want dit kan kokhalzen of verslikken veroorzaken. • Indien er wat bolletjes/vloeistofmengsel achterblijven in de mengbeker, herhaalt u stap 3 en stap 4 totdat de volledige dosis is toegediend.
<ul style="list-style-type: none"> • Geef de hele dosis onmiddellijk na het mengen. Bewaar het vloeistof/bolletjesmengsel niet om later te gebruiken. • Laat het kind na toediening moedermelk, zuigelingenvoeding of een andere voor de leeftijd geschikte vloeistof drinken. • Gooi alle lege capsulehulzen weg. 	