

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8).

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bylvaу 200 микрограма твърди капсули
Bylvaу 400 микрограма твърди капсули
Bylvaу 600 микрограма твърди капсули
Bylvaу 1 200 микрограма твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Bylvaу 200 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 200 микрограма одевиксибат.

Bylvaу 400 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 400 микрограма одевиксибат.

Bylvaу 600 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 600 микрограма одевиксибат.

Bylvaу 1 200 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 1 200 микрограма одевиксибат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Bylvaу 200 µg твърди капсули

Капсула размер 0 (21,7 mm × 7,64 mm) с непрозрачно капаче с цвят слонова кост и бяло непрозрачно тяло, с надпис „A200“, отпечатан с черно мастило.

Bylvaу 400 µg твърди капсули

Капсула размер 3 (15,9 mm × 5,82 mm) с оранжево непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с надпис „A400“, отпечатан с черно мастило.

Bylvaу 600 µg твърди капсули

Капсула размер 0 (21,7 mm × 7,64 mm) с непрозрачни капаче и тяло, с цвят слонова кост, с надпис „A600“, отпечатан с черно мастило.

Bylvay 1 200 µg твърди капсули

Капсула размер 3 (15,9 mm × 5,82 mm) с оранжеви непрозрачни капаче и тяло, с надпис „A1200“, отпечатан с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bylvay е показан за лечение на прогресивна фамилна интрахепатална холестаза (PFIC) при пациенти на възраст 6 месеца или повече (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на PFIC.

Дозировка

Препоръчителната доза одевиксibat е 40 µg/kg, прилагана перорално веднъж дневно сутрин. Одевиксibat може да се приема със или без храна.

Таблица 1 показва количеството на активното вещество в дозова единица и броя на капсулите, които трябва да се прилагат ежедневно въз основа на телесното тегло за постигане на доза приблизително 40 µg/kg/ден.

Таблица 1: Брой капсули Bylvay, необходими за постигане на номиналната доза 40 µg/kg/ден

Телесно тегло (kg)	Брой капсули от 200 µg		Брой капсули от 400 µg
4 до < 7,5	1	или	Неприложимо
7,5 до < 12,5	2	или	1
12,5 до < 17,5	3	или	Неприложимо
17,5 до < 25,5	4	или	2
25,5 до < 35,5	6	или	3
35,5 до < 45,5	8	или	4
45,5 до < 55,5	10	или	5
≥ 55,5	12	или	6

Количеството на активното вещество/броят на капсулите с **удебелен шрифт** се препоръчва въз основа на прогнозната лекота на прием.

Повишаване на дозата

След започване на терапията с одевиксibat при някои пациенти постепенно може да се наблюдава подобрене на пруритуса и намаляване на нивата на жлъчните киселини в серума. Ако след 3 месеца непрекъснатата терапия не е постигнат адекватен клиничен отговор, дозата може да се увеличи до 120 µg/kg/ден (вж. точка 4.4).

Таблица 2 показва количеството на активното вещество в дозова единица и броя на капсулите, които трябва да се прилагат ежедневно въз основа на телесното тегло за постигане на доза приблизително 120 µg/kg/дневно с максимална дневна доза 7 200 µg на ден.

**Таблица 2: Брой капсули Vylvay, необходими за постигане на номиналната доза
120 µg/kg/дневно**

Телесно тегло (kg)	Брой капсули от 600 µg		Брой капсули от 1 200 µg
4 до 7,5	1	или	Неприложимо
7,5 до < 12,5	2	или	1
12,5 до < 17,5	3	или	Неприложимо
17,5 до < 25,5	4	или	2
25,5 до < 35,5	6	или	3
35,5 до < 45,5	8	или	4
45,5 до < 55,5	10	или	5
≥ 55,5	12	или	6

Количеството на активното вещество/броят на капсулите с удебелен шрифт се препоръчва въз основа на прогнозната лекота на прием.

При пациенти, при които не може да се установи полза от лечението след 6 месеца непрекъснато ежедневно лечение с одевиксибат, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Пропуснати дози

Ако пропусне доза одевиксибат, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро, без да превишава една доза дневно.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Няма налични клинични данни за употребата на одевиксибат при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), които се нуждаят от хемодиализа (вж. точка 5.2). Въпреки това, поради незначителната бъбречна екскреция, не се изисква намаляване на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата за пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2). Одевиксибат не е достатъчно проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Поради минимална абсорбция не се изисква промяна на дозата, но при тези пациенти може да има основания за допълнително проследяване за нежелани реакции при приложение на одевиксибат (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на одевиксибат при деца под 6-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Vylvay е за перорално приложение. Да се приема със или без храна сутрин (вж. точка 5.2).

По-големите капсули от 200 µg и 600 µg са предназначени да се отварят и поръсят върху храна или течност, но могат да се поглъщат и цели.

По-малките капсули от 400 µg и 1 200 µg са предназначени за поглъщане цели, но могат да се отварят и поръсят върху храна или течност.

Ако капсулата трябва да се поглъща цяла, пациентът трябва да бъде инструктиран да я приеме с чаша вода сутрин.

Приложение с меки храни

За да се отварят капсулите и да се поръсят върху мека храна, пациентът трябва да бъде инструктиран:

- да постави малко количество (30 ml/2 супени лъжици) мека храна (кисело мляко, пюре от ябълки, овесена каша, пюре от банани, пюре от моркови, пудинг с вкус на шоколад или мляко с ориз) в купа. Храната трябва да е със стайна температура или по-студена.
- да държи капсулата в двата края в хоризонтално положение, да завърти в противоположни посоки и да издърпа настрани, за да се изсипят гранулите в купата с мека храна. Капсулите трябва да бъдат внимателно изтръскани, за да се гарантира, че са изсипани всички гранули.
- да повтори предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.
- да смеси внимателно гранулите с лъжичка в меката храна.
- да приложи цялата доза веднага след смесване. Сместа да не се съхранява за употреба по-късно.
- да изпие чаша вода след приемането на дозата.
- да изхвърли всички празни капсули.

Приложение с течности (изисква употреба на спринцовка за перорални форми)

За да се отворят капсулите и да се смесят с течност, лицето, полагащо грижи, трябва да бъде инструктирано:

- да държи капсулата в двата края в хоризонтално положение, да завърти в противоположни посоки и да издърпа настрани, за да се изсипят гранулите в малка смесителна чаша. Капсулата трябва да бъде внимателно изтръскана, за да се гарантира, че са изсипани всички гранули.
- да повтори предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.
- да добави 1 чаена лъжичка (5 ml) от подходяща за възрастта течност (напр. кърма, адаптирано мляко или вода). Гранулите трябва да се оставят в течността за около 5 минути, за да се намокрят напълно (гранулите няма да се разтворят).
- след 5 минути да постави върха на спринцовката за перорални форми изцяло в смесителната чаша. Буталото на спринцовката се издърпва бавно нагоре, за да се изтегли сместа от течност и гранули в спринцовката. Буталото отново се натиска внимателно надолу, за да се върне сместа от течност и гранули обратно в смесителната чаша. Действието се повтаря 2 до 3 пъти, за да се осигури пълно смесване на гранулите с течността (гранулите няма да се разтворят).
- да изтегли цялото съдържание в спринцовката като издърпа буталото до края на спринцовката.
- да постави върха на спринцовката в предната част на устата на детето между езика и страничната част на устата, след което внимателно да натисне буталото надолу, за да впръска сместа от течност и гранули между езика и страничната част на устата на детето. Сместа не трябва да се впръсква назад в гърлото на детето, тъй като това може да доведе до задавяне или задушаване.
- да повтори предишната стъпка, ако има останала смес от течност и гранули в смесителната чаша, до прилагане на цялата доза. Сместа да не се съхранява за употреба по-късно.
- след дозата да даде кърма, адаптирано мляко или друга подходяща за възрастта течност.
- да изхвърли всички празни капсули.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ентерохепатална циркулация

Механизмът на действие на одевиксibat изисква запазена ентерохепатална циркулация на жлъчни киселини и запазен транспорт на жлъчни соли в жлъчните каналчета. Условието, лекарствените продукти или хирургичните процедури, които нарушават стомашно-чревната перисталтика или ентерохепаталната циркулация на жлъчни киселини, включително

транспорта на жлъчни соли в жлъчните каналчета, могат да намалят ефикасността на одевиксибат. По тази причина например пациенти с PFIC2, при които напълно отсъства или липсва функция на експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) (т.е. пациенти с PFIC2 подтип BSEP3), няма да се повлияят от одевиксибат.

При подтиповете на PFIC, различни от 1 и 2, има ограничени клинични данни за одевиксибат.

Диария

Има съобщения за диария като честа нежелана реакция при прием на одевиксибат. Диарията може да доведе до дехидратация. Пациентите трябва да се наблюдават редовно, за да се гарантира подходяща хидратация по време на епизоди на диария (вж. точка 4.8). При персистираща диария може да се наложи прекъсване или прекратяване на лечението.

Чернодробно наблюдение

При пациенти, лекувани с одевиксибат, е наблюдавано повишаване на чернодробните ензими и нивата на билирубин. Препоръчва се оценка на чернодробните функционални показатели при всички пациенти, преди започване на лечение с одевиксибат, с проследяване според стандартната клинична практика. При пациенти с повишени стойности на чернодробните функционални показатели и тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), трябва да се обмисли по-често проследяване.

Абсорбция на мастноразтворими витамини

При всички пациенти преди започване на лечение с одевиксибат се препоръчва оценка на нивата на мастноразтворимите витамини (fat-soluble vitamin, FSV) (витамини A, D, E) и международното нормализирано съотношение (INR) с последващо проследяване според стандартната клинична практика. Ако е диагностициран дефицит на FSV, трябва да се назначи допълваща терапия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, медиирани от транспортери

Одевиксибат е субстрат за ефлуксия транспортер P-гликопротеин (P-gp). При възрастни здрави участници едновременно приложение на мощния инхибитор на P-gp итраконазол увеличава плазмената експозиция на единична доза одевиксибат 7 200 µg с около 50—60 %. Това увеличение не се счита за клинично значимо. Не са установени други потенциално значими, медиирани от транспортерите взаимодействия *in vitro* (вж. точка 5.2).

Взаимодействия, медиирани от цитохром P450

In vitro одевиксибат не индуцира CYP изоензимите (вж. точка 5.2).

При *in vitro* проучвания е доказано, че одевиксибат е инхибитор на CYP3A4/5 (вж. точка 5.2).

При възрастни здрави лица съпътстващата употреба на одевиксибат намалява площта под кривата концентрация-време (AUC) на перорален мидазолам (субстрат на CYP3A4) с 30 % и експозицията на 1-ОН-мидазолам с по-малко от 20 %, което не се счита за клинично значимо.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с UDCA и рифампицин.

В едно проучване за взаимодействията с липофилен комбиниран перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол (ethinyl estradiol, EE) (0,03 mg) и левоноргестрел (levonorgestrel, LVN) (0,15 mg), проведено при възрастни здрави жени, съпътстващата употреба на одевиксибат не повлиява AUC на LVN и намалява AUC на EE със 17 %, което не се счита за клинично значимо. Проучвания на взаимодействията с други липофилни лекарствени продукти не са провеждани, затова не може да се изключи ефект върху абсорбцията на други мастноразтворими лекарствени продукти.

В клинични изпитвания при някои пациенти, приемащи одевиксибат, са наблюдавани намалени нива на мастноразтворимите витамини. Нивата на мастноразтворимите витамини трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при педиатрични пациенти. Не се очакват разлики между популацията на възрастните и педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция, когато се лекуват с одевиксибат.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на одевиксибат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Одевиксибат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали одевиксибат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация за екскрецията на одевиксибат в млякото при животни (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се приложи терапията с одевиксибат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма клинични данни за фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти върху фертилитета или репродукцията (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Одевиксибат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е диария (32,2%). Други съобщавани нежелани реакции са леко до умерено повишение на билирубина в кръвта (24,8%), ALT (14%) и AST (9,1%); повръщане (16,5%), коремна болка (11,6%) и понижение на нивата на витамини D (11%) и E (5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата описва нежеланите реакции, установени при клинични изпитвания при пациенти с PFIC на възраст между 4 месеца и 25 години (медиана 3 години и 7 месеца).

Нежеланите реакции се представени според системно-органен клас, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции при пациенти с PFIC

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	диария ^a , повръщане, коремна болка ^b
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	повишен билирубин в кръвта, повишение на ALT
	Чести	хепатомегалия, повишение на AST
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	дефицит на витамин D
	Чести	дефицит на витамин E

^a Въз основа на комбинираната честота на диария, хеморагична диария и меки фекалии

^b Включва болки в горната и долната част на корема

ALT = аланин аминотрансфераза

AST = аспартат аминотрансфераза

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нежелани реакции

В клинични изпитвания, диарията е най-честата нежелана лекарствена реакция. Нежеланите реакции като диария, хеморагична диария и меки фекалии са с кратка продължителност, като повечето събития имат продължителност ≤ 5 дни. Повечето случаи на диария са леки до умерени по интензитет и не са сериозни. Съобщава се за намаляване на дозата, прекъсване и прекратяване на лечението поради диария, като при няколко пациенти е била необходима интравенозна или перорална хидратация поради диария (вж. точка 4.4).

Други често съобщавани стомашно-чревни нарушения са повръщане и коремна болка (включително болка в горната и долната част на корема), като всички те не са сериозни, леки до умерени са и като цяло не изискват корекция на дозата.

Хепатобилиарни нарушения

Най-честите чернодробни нежелани реакции са повишаване на билирубина, AST и ALT в кръвта. Повечето от тези отклонения са леки до умерени по тежест. Наблюдава се прекъсване на лечението поради повишение на чернодробните функционални показатели при пациенти с PFIC, лекувани с одевиксibat. Повечето отклонения в стойностите на ALT, AST и билирубина се дължат също на основното заболяване, както и на периодични съпътстващи вирусни или инфекциозни заболявания, които са често срещани при пациентите на тази възраст, поради което се препоръчва проследяване на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето

Поради намаленото отделяне на жлъчни киселини в червата и малабсорбция, пациентите с PFIC са изложени на риск от дефицит на мастноразтворими витамини (вж. точка 4.4). При продължително лечение с одевиксibat се наблюдава понижаване на нивата на витамините; повечето от тези пациенти са отговорили на подходяща допълваща терапия с витамини. Тези събития са били с лек интензитет и не са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с одевиксibat.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до симптоми, произтичащи от засилване на известните фармакодинамични ефекти на лекарствения продукт, основно диария и стомашно-чревни симптоми.

Максималната доза, прилагана при здрави лица в клинични изпитвания, е одевиксibat 10 000 µg като еднократна доза без нежелани реакции.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат необходимите поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на жлъчка и черен дроб, други лекарства за лечение на жлъчката, АТС код: A05AX05

Механизъм на действие

Одевиксibat е обратим, мощен, селективен инхибитор на транспортерите на жлъчни киселини в илеума (IBAT).

Фармакодинамични ефекти

Одевиксibat действа локално в дисталния илеум, за да намали обратното захващане на жлъчни киселини и да увеличи клирънса на жлъчните киселини през дебелото черво, намалявайки концентрацията на жлъчни киселини в серума. Степента на намаляване на жлъчните киселини в серума не корелира със системната ФК.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Buvayu при пациенти с PFIC е оценена в две изпитвания фаза 3 и в проучване за определяне на дозата фаза 2 (A4250-003) при педиатрични пациенти с холестазно чернодробно заболяване, включително PFIC. Проучване A4250-005 е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 62-ма пациенти с потвърдена диагноза PFIC тип 1 или тип 2. Пациентите са рандомизирани 1:1:1 за получаване на плацебо или 40 или 120 µg/kg/ден, като са стратифицирани по тип PFIC (тип 1 или 2) и по възраст (6 месеца до 5 години, 6 до 12 години и 13 до ≤ 18 години). Изключени са пациенти с патологични вариации в гена ABCB11, които прогнозираят пълна липса на протеина BSEP, и пациенти с ALT > 10 × ULN или билирубин > 10 × ULN. 13 % от пациентите са били подложени на предшестваща операция за билиарно отвеждане. Пациенти, завършили проучването A4250-005, имат право да участват в проучване A4250-008, 72-седмично, отворено продължение на изпитването. Общо 116 пациенти са включени в проучване A4250-008, включително 37 пациенти, които са получили одевиксibat в проучване A4250-005, и 79 нелекувани пациенти. Резултатите са анализирани за проучване A4250-005 и обединени за проучвания A4250-005 и A4250-008, като представляват 96-седмично лечение за пациентите, завършили лечение с одевиксibat и в двете проучвания. Първичната крайна точка в проучвания A4250-005 и A4250-008 е делът на пациентите с най-малко 70 % намаление в нивата на жлъчните киселини в серума на гладно или при които е постигнато ниво ≤ 70 µmol/L на седмица 24.

Вторична крайна точка е делът на положителните оценки за пруритус на ниво пациенти през 24-седмичния период на лечение въз основа на инструмента „резултати, съобщени от наблюдател“ (observer-reported outcome, ObsRO). Положителната оценка за пруритус е подобрене с резултат ≤ 1 или най-малко 1 точка спрямо изходното ниво. Оценките за пруритус са проведени сутрин и вечер по 5-точкова скала (0—4). Допълнителните вторични крайни точки включват промени от изходното ниво до края на лечението по отношение на растежа, параметрите на съня (според ObsRO) и ALT.

Медианата на възрастта (възрастов диапазон) на пациентите в проучване A4250-005 е 3,2 (0,5 до 15,9) години; 50 % са мъже и 84 % са от европейската раса. 27 % от пациентите имат PFIC тип 1, а 73 % — PFIC тип 2. На изходно ниво 81 % от пациентите са лекувани с UDCA, 66 % с рифампицин и 89 % с UDCA и/или рифампицин. Чернодробното увреждане на изходното ниво според класификацията по Child-Pugh е леко при 66 % и умерено при 34 % от пациентите. Средната стойност (SD) на eGFR на изходното ниво е 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Средните стойности (SD) на ALT, AST и билирубин на изходното ниво са съответно 99 (116,8) U/L, 101 (69,8) U/L и 3,2 (3,57) mg/dL. Средната стойност (SD) на скората за пруритус (диапазон: 0–4) и нивата на жлъчните киселини в серума на изходното ниво са сходни при лекуваните с одевиксibat пациенти (съответно (2,9 [0,089] и 252,1 [103,0] µmol/L) и при пациентите, лекувани с плацебо (съответно 3,0 [0,143] и 247,5 [101,1] µmol/L). Демографските и изходните характеристики на сборната популация от фаза 3 като цяло съответстват с тези на популацията от проучване A4250-005. 36 (30%) от пациентите имат PFIC тип 1, 70 (58%) имат PFIC тип 2, 7 (6%) имат PFIC тип 3, 4 (3%) имат епизодична форма на PFIC, и 2 (2%) имат съответно PFIC тип 4 и PFIC тип 6.

Таблица 4 представя резултатите от сравнението на основните резултати за ефикасност в проучване A4250-005 между одевиксibat и плацебо. Тези данни са показани в графики за 24-седмичния период на лечение на фигура 1 (жлъчни киселини в серума) и фигура 2 (скорове за чесане).

Таблица 4: Сравнение на основните резултати за ефикасност на одевиксибат спрямо плацебо за 24-седмичния период на лечение при пациенти с PFIC в проучване A4250-005

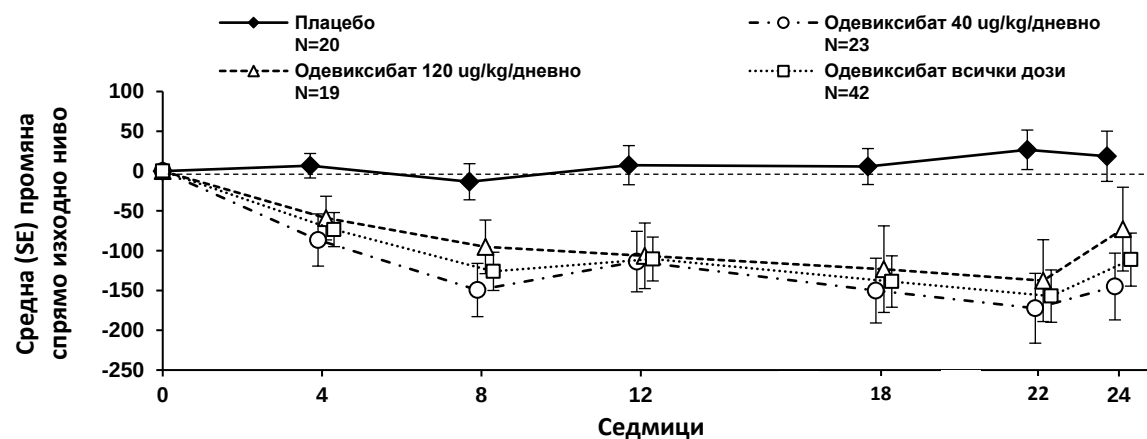
Крайна точка за ефикасност	Плацебо (N=20)	Одевиксибат		
		40 µg/kg/ден (N=23)	120 µg/kg/ден (N=19)	Общо (N=42)
Дял на пациентите с намаление на жлъчните киселини в серума в края на лечението (отговорили ^a)				
n (%) (95 % CI)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Разлика в дела спрямо плацебо (95 % CI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Едностранна р-стойност ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Дял на положителните оценки за пруритус през периода на лечение				
Дял	28,74	58,31	47,69	53,51
Разлика в дела (SE) спрямо плацебо (95 % CI) ^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)

^aОтговорът се определя като поне 70% понижение на серумната концентрация на жлъчни киселини спрямо изходното ниво или достигане на ниво ≤ 70 µmol/L.

^bБазирана на теста на Cochran Mantel Haenszel, стратифициран по тип PFIC. Р-стойностите за дозовите групи са коригирани за множественост.

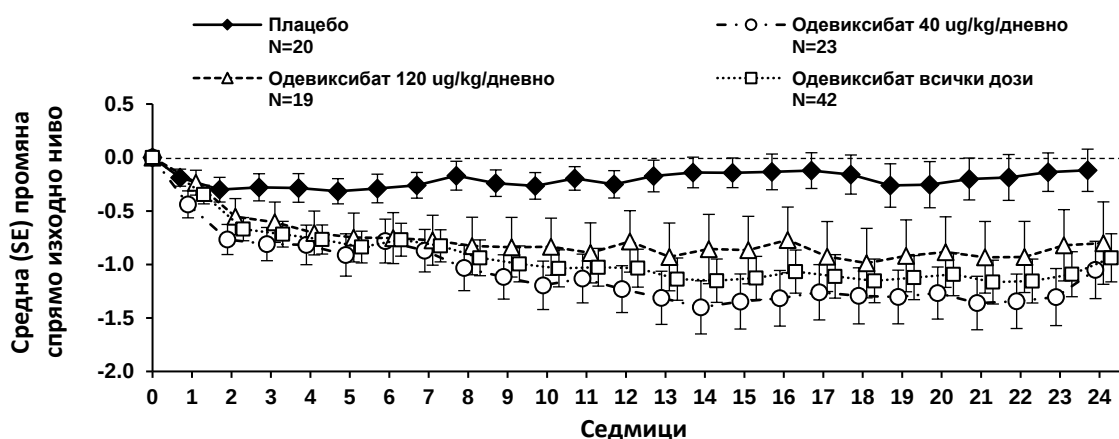
^cВъз основа на средните стойности на най-малките квадрати от анализ на ковариатен модел със скорове за пруритус през деня и нощта на изходно ниво като ковариати и група на лечение и стратификационни фактори (PFIC тип и възрастова категория) като фиксирани ефекти.

Фигура 1: Средна ($\pm$ SE) промяна спрямо изходно ниво в концентрацията на жлъчни киселини в серума (µmol/L) в течение на времето



Брой пациенти							
Плацебо	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/дневно	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/дневно	19	19	16	16	11	11	15
Всички дози	42	40	37	36	26	25	32

Фигура 2: Средна ($\pm$ SE) промяна спрямо изходно ниво в скората за тежестта на пруритуса (чесане) в течение на времето



Брой пациенти

Плацебо	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/дневно	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/дневно	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Всички дози	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

Съгласно резултатите за намаляване на пруритуса (чесане) одевиксibat намалява процента на дните, в които пациентът се е нуждаел от успокояващи сърбежа средства, и пациентите по-рядко са имали нужда от помощ при заспиване и в по-малко дни са имали нужда от болногледач при заспиване. Лечението с одевиксibat води също така до подобрения спрямо изходното ниво по отношение на резултатите от изследване на чернодробните функционални показатели (таблица 5). Представен е също така ефектът на одевиксibat върху параметрите на растежа в продължение на 24 седмици.

Таблица 5: Сравнение на резултатите за ефикасност по отношение на растежа и чернодробните биохимични параметри на одевиксибат спрямо плацебо за 24-седмичния период на лечение при пациенти с PFIC в проучване A4250-005

Крайна точка за ефикасност	Плацебо (N=20)	Одевиксибат		
		40 µg/kg/ден (N=23)	120 µg/kg/ден (N=19)	Общо (N=42)
Аланин аминотрансфераза (U/L) (средно [SE])				
Изходно ниво	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Промяна на седмица 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Средна разлика спрямо плацебо (95 % CI) ^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)
Аспартат аминотрансфераза (U/L) (средно [SE])				
Изходно ниво	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Промяна на седмица 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Общ билирубин (µmol/L) (средно [SE])				
Изходно ниво	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Промяна на седмица 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	- 21,7 (7,92)
Z-скорове за височина (средно [SE])				
Изходно ниво	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Промяна на седмица 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Средна разлика спрямо плацебо (95 % CI) ^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-скорове за тегло (средно [SE])				
Изходно ниво	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Промяна на седмица 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Средна разлика спрямо плацебо (95 % CI) ^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)

^aВъз основа на средните стойности на най-малките квадрати от смесен модел с многократни измервания (mixed model for repeated measures, MMRM) със стойност на изходно ниво като ковариата и група на лечение, визита, взаимодействие лечение по посещение, взаимодействие лечение по изходно ниво и стратификационни фактори (тип на PFIC и възрастова категория) като фиксирани ефекти.

В сборния анализ на фаза 3 медианата на продължителността на експозицията при всички 121 пациенти, получили поне една доза одевиксибат, е 102,0 седмици. 87 (72%) от 121 пациенти, получават ≥ 72 седмици лечение с одевиксибат.

На седмица 24 36% от пациентите имат отговор по отношение на серумните жлъчни киселини (N=112); този ефект се запазва и на седмица 72, когато 44% имат отговор по отношение на серумните жлъчни киселини (N=85). Скорът за пруритус се подобрява съответстващо, с 63,5% на седмица 24 (N=102) и 72,3% на седмица 72 (N=76).

Процентът на отговорилите по отношение на серумните жлъчни киселини на седмица 72 е 25% (7 от 28 пациенти) за пациенти с PFIC1, 49% (22 от 45) за пациенти с PFIC2 и 67% (8 от 12) за пациенти с други видове PFIC. Положителните оценки на пруритуса на ниво пациент за 72 седмици са сходни при пациенти с PFIC1 (n=24) и PFIC2 (n=43), с процент на отговор съответно 69% и 70%. В подгрупата на пациентите с други типове PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 и епизодична PFIC, n=9) 91% имат отговор.

Средните (SD) промени спрямо изходното ниво на седмица 72 в ALT, AST и общия билирубин в сборната група от фаза 3 са съответно -25,88 (119,18) U/l (n=78), -9,38 (69,279) U/l (N=79) и -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dl) (n=79). Резултатите за GGT варират. Последователно и значително подобрене в растежа е наблюдавано по време на по-продължително лечение с одевиксибат. Средните z-стойности на ръста и теглото се подобряват съответно до -1,26 и -0,75 на седмица 72, представляващи средни (SD) промени съответно 0,44 (0,705) (n=76) и 0,42 (0,762) (n=77).

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение одевиксибат се абсорбира в минимална степен; не са налични данни за абсолютната бионаличност при хора, а изчислената относителна бионаличност е 1 %. Пиковата плазмена концентрация на одевиксибат ($C_{\max}$) се достига в рамките на 1 до 5 часа. Симулираните стойности на $C_{\max}$ при педиатрична популация от пациенти с PFIC за дозите от 40 и 120 $\mu\text{g/kg/дневно}$ са съответно 0,211 ng/ml и 0,623 ng/ml, а стойностите на AUC са съответно 2,26 ng $\times$ h/ml и 5,99 ng $\times$ h/ml. Налице е минимално кумулиране на одевиксибат след приложение веднъж дневно.

Ефект на храната

Системната експозиция на одевиксибат не е прогностичен фактор за ефикасността. Затова се счита, че не е необходима корекция на дозата, свързана с ефекта на храната. Едновременното приложение на богата на мазнини храна (800—1 000 калории с приблизително 50 % от общото съдържание на калории в храната от мазнини) води до намаляване с приблизително 72 % и 62 % съответно на $C_{\max}$ и $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ в сравнение с приложението на гладно. Когато одевиксибат се поръсва върху пюре от ябълки се наблюдава намаляване с приблизително 39 % и 36 % съответно на $C_{\max}$ and $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ в сравнение с приложението на гладно. Като се има предвид липсата на връзка ФК-ФД и необходимостта от поръсване на съдържимото на капсулите одевиксибат върху храната за по-малки деца, одевиксибат може да се прилага с храна.

Разпределение

Одевиксибат се свързва над 99 % с човешките плазмени протеини. Средният привиден обем на разпределение (V/F), коригиран според телесното тегло при педиатричните пациенти за дозовите режими 40 и 120 $\mu\text{g/kg/дневно}$, е съответно 40,3 и 43,7 L/kg.

Биотрансформация

Одевиксибат се метаболизира в минимална степен при хората.

Елиминиране

След прилагане на единична перорална доза от 3 000 μg радиоизотопно маркиран одевиксибат при здрави възрастни лица, средният процент на откриване на приложената доза във фецеса е 82,9 %; по-малко от 0,002 % се откриват в урината. Установено е, че повече от 97 % от радиоактивността във фецеса се състои от непроменен одевиксибат.

Средният привиден общ клирънс CL/F , нормализиран според телесното тегло при педиатричните пациенти за дозовите режими 40 и 120 $\mu\text{g/kg/дневно}$, е съответно 26,4 и 23,0 L/kg, а средният полуживот е приблизително 2,5 часа.

Линейност/нелинейност

$C_{\max}$ and AUC_{0-t} се увеличават с увеличаване на дозите по дозозависим начин; поради високата интериндивидуална вариабилност приблизително 40 % не е възможно да се оцени точно пропорционалността на дозата.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В съответствие с механизма и мястото на действие на одевиксibat в стомашно-чревния тракт не се наблюдава връзка между системната експозиция и клиничните ефекти. Също така не може да се установи връзка доза-отговор за диапазона на дозата 10—200 µg/kg/дневно и за фармакодинамичните параметри C₄ и FGF19.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на одевиксibat въз основа на възраст, пол или раса.

Чернодробно увреждане

По-голямата част от пациентите с PFIC имат известна степен на чернодробно увреждане поради заболяването. Чернодробният метаболизъм на одевиксibat не е основен път на елиминиране на одевиксibat. Анализът на данните от плацебо-контролирано проучване при пациенти с PFIC тип 1 и 2 не показва клинично значимо въздействие на леко нарушена чернодробна функция (клас А по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на одевиксibat. Въпреки че коригираните спрямо телесното тегло стойности на CL/F са по-ниски и коригираните спрямо телесното тегло стойности на V/F са по-високи при педиатричните пациенти с PFIC с клас В по Child Pugh в сравнение със здравите лица, профилът на безопасност е сравним между групите пациенти. Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не са проучени.

Бъбречно увреждане

Липсват клинични данни при пациенти с бъбречно увреждане, но се очаква въздействието на бъбречното увреждане да е слабо поради ниската системна експозиция и тъй като одевиксibat не се екскретира с урината.

In vitro проучвания

При *in vitro* проучвания одевиксibat не инхибира CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 2D6 в клинично значими концентрации, но е доказано, че е инхибитор на CYP3A4/5.

Одевиксibat не инхибира транспортерите P-гр, протеин на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), транспортер на органични аниони (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), транспортер на органични катиони (OCT2), мултилекарствен и токсин-екструдирателен транспортер (MATE1 или MATE2-K).

Odefxibat не е субстрат на BCRP.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

При бременни бели новозеландски зайци е наблюдавано преждевременно раждане/аборт при два заека, получаващи одевиксibat през периода на органогенезата на плода при експозиция, която е $\geq 2,3$ пъти по-висока от очакваната клинична експозиция (въз основа на общата плазмена експозиция (AUC₀₋₂₄) на одевиксibat). Отбелязани са намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при майката във всички дозови групи (преходно при експозиция, която е 1,1 пъти по-висока от очакваната доза).

Като се започне от експозиция, която е 1,1 пъти по-висока от клиничната експозиция при хора (въз основа на общата плазмена експозиция (AUC_{0-24}) на одевиксибат), при 7 фетуса (т.е. 1,3% от всички фетуси с експозиция на одевиксибат) от всички дозови групи са установени сърдечносъдови дефекти (т.е. дивертикул на камерата, малка камера и разширена аортна дъга). Такива малформации не са наблюдавани при прилагане на одевиксибат при бременни плъхове. Поради находките при зайци не може да се изключи въздействие на одевиксибат върху сърдечносъдовото развитие.

Одевиксибат не оказва въздействие върху репродуктивните функции, фертилитета, ембриофеталното развитие или в проучвания за пренаталното/постнаталното развитие при плъхове при експозиция, която е 133 пъти по-висока от очакваната клинична експозиция (въз основа на общата плазмена експозиция (AUC_{0-24}) на одевиксибат), включително при ювенилни животни (експозиция, която е 63 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора).

Няма достатъчно информация за екскрецията на одевиксибат в млякото при животни. Наличието на одевиксибат в млякото не е измерено в проучвания при животни. Доказана е експозиция при малките на майки в период на лактация в проучването за токсичност за пренаталното/постнаталното развитие при плъхове (3,2—52,1 % от плазмената концентрация на одевиксибат при майките в период на лактация). Поради това е възможно одевиксибат да присъства в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Хипромелоза Ph.Eur

Състав на капсулата

Bulvac 200 µg и 600 µg твърди капсули
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

Bulvac 400 µg и 1 200 µg твърди капсули
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от отваряне, защитена от деца капачка от полипропилен, обезопасена.

Вид опаковка: 30 твърди капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22 ноември 2024 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство (Северна Ирландия)

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се проучи дали лечението с одевиксибат забавя хирургичната билиарна диверсия (SBD) и/или чернодробната трансплантация (OLT) в сравнение със съответстващи нелекувани пациенти с PFIC, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване въз основа на данни от регистър на заболяването при пациенти на възраст 6 месеца или повече с прогресивна фамилна интрахепатална холестаза (PFIC) съгласно съгласуван протокол.	Годишните междинни доклади трябва да се представят заедно с годишните преоценки.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 200 МИКРОГРАМА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вулвай 200 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Bylvay 200 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 200 МИКРОГРАМА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вулвау 200 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 400 МИКРОГРАМА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вулвау 400 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Bylvay 400 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 400 МИКРОГРАМА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bulyay 400 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 600 МИКРОГРАМА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bulyay 600 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Bylvay 600 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 600 МИКРОГРАМА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bulyay 600 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 200 МИКРОГРАМА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bulyay 1 200 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Bylvay 1 200 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 1 200 МИКРОГРАМА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bulyay 1 200 микрограма твърди капсули
одевиксibat

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1566/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Bylvay 200 микрограма твърди капсули
Bylvay 400 микрограма твърди капсули
Bylvay 600 микрограма твърди капсули
Bylvay 1 200 микрограма твърди капсули
одевиксибат (odevixibat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили (вж. края на точка 4 за начина на съобщаване на нежелани реакции).

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bylvay и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bylvay
3. Как да приемате Bylvay
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bylvay
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bylvay и за какво се използва

Bylvay съдържа активното вещество одевиксибат. Одевиксибат представлява лекарство, което увеличава отстраняването от организма на вещества, наречени жлъчни киселини. Жлъчните киселини са съставки на храносмилателната течност, наречена жлъчка, която се произвежда от черния дроб и се секретира в червата. Одевиксибат блокира механизма, който обикновено ги реабсорбира от червата, след като са изпълнили функцията си. Това им позволява да преминат от организма в изпражненията.

Bylvay се използва за лечение на прогресивна фамилна интрахепатална холестаза (PFIC) при пациенти на възраст 6 месеца или повече. PFIC е чернодробно заболяване, причинено от кумулиране на жлъчни киселини (холестаза), което се влошава с времето и често е придружено от тежък сърбеж.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bylvay

Не приемайте Bylvay

- ако сте алергични към одевиксибат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Bylvay, ако имате:

- диагноза пълно отсъствие или липса на функция на белтък, наречен експортната помпа за жлъчни соли
 - сериозно намалена чернодробна функция
 - намалена стомашна или чревна перисталтика или намалена циркулация на жлъчни киселини между черния дроб, жлъчката и тънкото черво, дължаща се на лекарства, хирургически процедури или заболявания, различни от PFIC
- тъй като е възможно те да намалят действието на одевиксибат.

Говорете с Вашия лекар, ако развиете диария, докато приемате Bulyay. При пациенти с диария се препоръчва да пият достатъчно течности, за да се предотврати обезводняване.

Когато приемате Bulyay, може да се наблюдават повишени нива на чернодробните ензими при чернодробни функционални изследвания. Преди да започнете да приемате Bulyay, Вашият лекар ще оцени чернодробната Ви функция, за да провери доколко добре функционира черният Ви дроб. Вашият лекар ще прави редовни прегледи, за да следи чернодробната Ви функция.

Преди и по време на лечението Вашият лекар може също да проверява нивата на витамин А, D и Е в кръвта Ви и Вашия INR (международно нормализирано съотношение, което измерва риска от кървене).

Деца

Bulyay не се препоръчва при бебета на възраст под 6 месеца, тъй като не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

Други лекарства и Bulyay

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Лечението с одевиксибат може да повлияе на абсорбцията на мастноразтворими витамини като витамин А, D и Е, както и на някои лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Bulyay не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Не е известно дали одевиксибат може да премине в кърмата и да засегне бебето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да не провеждате лечение с Bulyay, като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Bulyay за майката.

Шофиране и работа с машини

Bulyay не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Bulyay

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на прогресиращи чернодробни заболявания с намален жлъчен поток.

Дозата Bulyay зависи от телесното Ви тегло. Вашият лекар ще определи правилния брой и количеството на активното вещество в капсулите, които ще приемате.

Препоръчителната доза е

- 40 микрограма одевиксibat на килограм телесно тегло веднъж дневно
- Ако лекарството не действа достатъчно добре след 3 месеца, Вашият лекар може да увеличи дозата до 120 микрограма одевиксibat на килограм телесно тегло (до максимум 7 200 микрограма веднъж дневно).

Не се препоръчват разлики в дозите за възрастни.

Начин на приложение

Приемайте капсулите веднъж дневно сутрин със или без храна.

Всички капсули могат да се поглъщат цели с чаша вода или да се отворят и поръсят върху храна или в подходяща за възрастта течност (напр. кърма, адаптирано мляко или вода).

По-големите капсули от 200 и 600 микрограма са предназначени да се отворят и поръсят върху храна или в подходяща за възрастта течност, но могат да се поглъщат и цели.

По-малките капсули от 400 микрограма и 1 200 микрограма са предназначени за поглъщане цели, но могат да се отворят и поръсят върху храна или в подходяща за възрастта течност.

Подробни указания за отваряне на капсулите и поръсване на съдържанието върху храна или в течност можете да намерите в края на тази листовка.

Ако лекарството не подобрява състоянието Ви след 6 месеца непрекъснато ежедневно лечение, Вашият лекар ще препоръча алтернативно лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Bulyay

Информирайте Вашия лекар, ако смятате, че сте приели твърде голямо количество Bulyay.

Възможните симптоми на предозиране са диария, стомашни проблеми и проблеми с червата.

Ако сте пропуснали да приемете Bulyay

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Bulyay

Не трябва да спирате приема на Bulyay, без най-напред да говорите с Вашия лекар

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции могат да настъпят със следната честота:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария, включително диария с кървави изпражнения, меки изпражнения
- повръщане
- коремна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- увеличен черен дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bulyay

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bulyay

- Активното вещество е одевиксibat.
Всяка твърда капсула Bulyay от 200 микрограма съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).
Всяка твърда капсула Bulyay от 400 микрограма съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).
Всяка твърда капсула Bulyay от 600 микрограма съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).
Всяка твърда капсула Bulyay от 1 200 микрограма съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

Други съставки:

- Капсулно съдържимо
Микрокристална целулоза
Хипромелоза

Състав на капсулата

Bulyay 200 микрограма и 600 микрограма твърди капсули

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Bulyay 400 микрограма и 1 200 микрограма твърди капсули

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило
Шеллак
Пропиленгликол
Черен железен оксид (E172)

Как изглежда Bulyay и какво съдържа опаковката

Bulyay 200 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 0 (21,7 mm x 7,64 mm) с непрозрачно капаче с цвят слонова кост и бяло непрозрачно тяло; с надпис „A200“, отпечатан с черно мастило.

Bulyay 400 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 3 (15,9 mm x 5,82 mm) с оранжево непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло ; с надпис „A400“, отпечатан с черно мастило.

Bulyay 600 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 0 (21,7 mm x 7,64 mm) с с непрозрачни капаче и тяло, с цвят слонова кост ; с надпис „A600“, отпечатан с черно мастило.

Bulyay 1 200 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 3 (15,9 mm x 5,82 mm) с оранжеви непрозрачни капаче и тяло; с надпис „A1200“, отпечатан с черно мастило.

Bulyay твърди капсули са опаковани в пластмасова бутилка с капачка от полипропилен, обезопасена срещу отваряне от деца. Вид опаковка: 30 твърди капсули

Притежател на разрешението за употреба

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

Производител

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
Главен състав Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство (Северна Ирландия)

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

• Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél : +33 (0)1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ноември 2024 г.

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

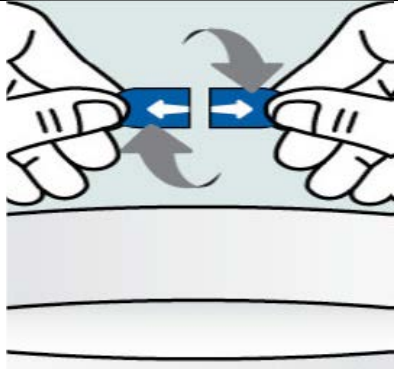
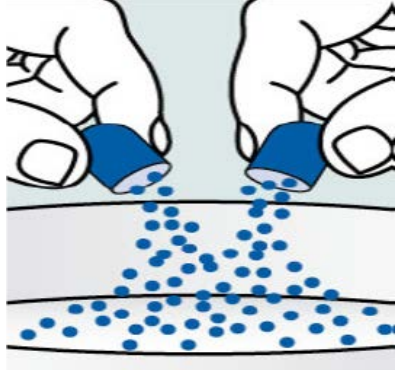
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Указания

Указания за отваряне на капсулите и поръсване на съдържанието върху храна:

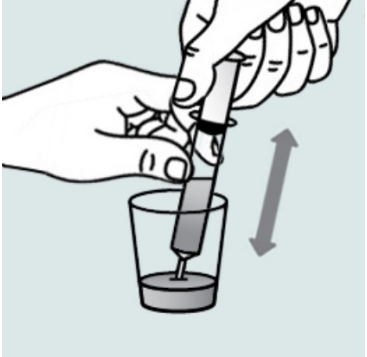
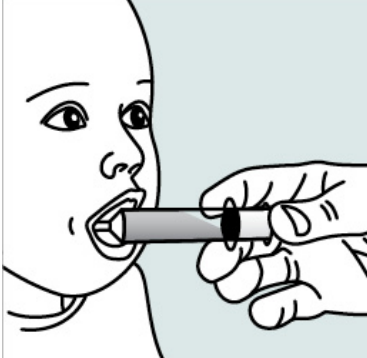
Стъпка 1. Поставете малко количество мека храна в купа (2 супени лъжици/30 ml кисело мляко, пюре от ябълки, пюре от банани или моркови, пудинг с вкус на шоколад, мляко с ориз или овесена каша). Храната трябва да е със стайна температура или по-студена.

	Стъпка 2: • Хванете капсулата хоризонтално в двата края и завъртете в противоположни посоки.
	Стъпка 3: • Издърпайте настрани, за да изсипете съдържанието в купата с мека храна. • Внимателно потупайте капсулата, за да се уверите, че всички гранули са изсипани. • Повторете предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.
	Стъпка 4: • Смесете внимателно съдържанието на капсулата с меката храна.
• Приложете цялата доза веднага след смесването. Сместа да не се съхранява за употреба по-късно. • Изпийте чаша вода след приемането на дозата. • Изхвърлете всички празни капсули.	

Указания за отваряне на капсулите и поръсване на съдържанието в подходяща за възрастта течност:

Да не се прилага с бутилка или неразливаща се чаша, тъй като гранулите няма да преминат през отвората. Гранулите не се разтварят в течности.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако нямате подходяща спринцовка за перорални форми за приложение в домашни условия.

	Стъпка 1: • Хванете капсулата хоризонтално в двата края и завъртете в противоположни посоки. • Издърпайте настрани и изсипете съдържанието в малка чаша. • Внимателно потупайте капсулата, за да се уверите, че всички гранули са изсипани. Повторете действието, ако дозата изисква повече от една гранула.
	• Добавете 1 чаена лъжичка (5 ml) от подходяща за възрастта течност (кърма, адаптирано мляко или вода). • Оставете гранулите в течността за около 5 минути, за да се намокрят напълно (гранулите няма да се разтворят).
	Стъпка 2: • След 5 минути, поставете върха на спринцовката за перорални форми изцяло в смесителната чаша. • Издърпайте бавно буталото на спринцовката, за да изтеглите сместа от течност и гранули в спринцовката. Внимателно натиснете буталото отново, за да върнете сместа от течност и гранули обратно в смесителната чаша. Повторете действието 2 до 3 пъти, за да се уверите, че гранулите са се смесили напълно с течността.
	Стъпка 3: • Изтеглете цялото съдържание в спринцовката за перорални форми, като издърпате буталото до края на спринцовката.
	Стъпка 4: • Поставете върха на спринцовката за перорални форми в предната част на устата на детето, между езика и страничната част на устата, след което внимателно натиснете буталото, за да впръскате сместа от течност и гранули между езика и страничната част на устата на Вашето дете. Сместа не трябва да се впръсква назад в гърлото на детето, тъй като това може да доведе до задавяне или задушаване.

- Ако има останала смес от течност и гранули в смесителната чаша, повторете стъпки 3 и 4 до прилагане на цялата доза.
- Приложете цялата доза веднага след смесването. Сместа от течност и гранули да не се съхранява за употреба по-късно.
- Дайте кърма, адаптирано мляко или друга подходяща за възрастта течност след прилагане на дозата.
- Изхвърлете всички празни капсули.