

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab odeviksibaatseskvihüdraati, mis vastab 200 mikrogrammile odeviksibaadile.

Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab odeviksibaatseskvihüdraati, mis vastab 400 mikrogrammile odeviksibaadile.

Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab odeviksibaatseskvihüdraati, mis vastab 600 mikrogrammile odeviksibaadile.

Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab odeviksibaatseskvihüdraati, mis vastab 1200 mikrogrammile odeviksibaadile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid

Elevandiluvärvi läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel suurusega 0 (21,7 mm × 7,64 mm), millele on musta tindiga trükitud „A200“.

Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel suurusega 3 (15,9 mm × 5,82 mm), millele on musta tindiga trükitud „A400“.

Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid

Elevandiluvärvi läbipaistmatu kapslikaane ja kapslikehaga kapsel suurusega 0 (21,7 mm × 7,64 mm), millele on musta tindiga trükitud „A600“.

Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja kapslikehaga kapsel suurusega 3 (15,9 mm × 5,82 mm), millele on musta tindiga trükitud „A1200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bylvay on näidustatud progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasi raviks vähemalt 6 kuu vanustel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasi (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) ravis kogenud arst.

Annustamine

Odeviksibaadi soovitatav annus on 40 mikrogrammi/kg suu kaudu üks kord ööpäevas hommikul. Odeviksibaati võib võtta koos toiduga või ilma.

Tabelis 1 on annuse 40 mikrogrammi/kg ööpäevas saavutamiseks vajalike ööpäevas võetavate kapslite tugevus ja arv kehamassi järgi.

Tabel 1. Bylvay kapslite arv, mida on vaja nominaalse annuse 40 mikrogrammi/kg ööpäevas saavutamiseks

Kehamass (kg)	200 mikrogrammi kapslite arv		400 mikrogrammi kapslite arv
4...< 7,5	1	või	puudub
7,5...< 12,5	2	või	1
12,5...< 17,5	3	või	puudub
17,5...< 25,5	4	või	2
25,5...< 35,5	6	või	3
35,5...< 45,5	8	või	4
45,5...< 55,5	10	või	5
≥ 55,5	12	või	6

Paksus kirjas kapslite tugevus/arv on soovitatav, arvestades eeldatavat manustamise lihtsust.

Annuse suurendamine

Mõnel patsiendil võib pärast odeviksibaadiga ravi alustamist järk-järgult leeveneda sügelus ja väheneda sapphapete kontsentratsioon seerumis. Kui pärast 3-kuulist pidevat ravi ei ole saavutatud piisavat kliinilist tulemust, võib annust suurendada annuseni 120 mikrogrammi/kg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Tabelis 2 on annuse 120 mikrogrammi/kg ööpäevas saavutamiseks vajalike ööpäevas võetavate kapslite tugevus ja arv kehamassi järgi (maksimaalne ööpäevane annus 7200 mikrogrammi ööpäevas).

Tabel 2. Bylvay kapslite arv, mida on vaja nominaalse annuse 120 mikrogrammi/kg ööpäevas saavutamiseks

Kehamass (kg)	600 mikrogrammi kapslite arv		1200 mikrogrammi kapslite arv
4...< 7,5	1	või	puudub
7,5...< 12,5	2	või	1
12,5...< 17,5	3	või	puudub
17,5...< 25,5	4	või	2
25,5...< 35,5	6	või	3
35,5...< 45,5	8	või	4
45,5...< 55,5	10	või	5
≥ 55,5	12	või	6

Paksus kirjas kapslite tugevus/arv on soovitatav, arvestades eeldatavat manustamise lihtsust.

Alternatiivset ravi tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei teki ravist saadavat kasulikku toimet pärast 6-kuulist pidevat igapäevast ravi odeviksibaadiga.

Vahelejäänud annused

Kui odeviksibaadi annus jääb vahele, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik, kuid ei tohi ületada ühte annust ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerukahjustusega või hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel puuduvad kliinilised andmed odeviksibaadi kasutamise kohta (vt lõik 5.2). Siiski ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik, kuna eritumine neerude kaudu on tühine.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Odeviksibaadi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole piisavalt uuritud. Minimaalse imendumise tõttu ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid odeviksibaadi manustamisel võib nendel patsientidel olla vajalik täiendav kõrvaltoimete jälgimine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Odeviksibaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Bylvay on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Võtta hommikul koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Suuremad 200 mikrogrammised ja 600 mikrogrammised kapslid on ette nähtud avamiseks ja nende sisu puistamiseks toidule või vedelikku, kuid need võib ka tervelt neelata.

Väiksemad 400 mikrogrammised ja 1200 mikrogrammised kapslid on ette nähtud tervelt neelamiseks, kuid need võib ka avada ja puistata nende sisu toidule või vedelikku.

Kui kapsel neelatakse tervelt, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks selle hommikul koos klaasi veega.

Manustamine pehme toiduga

Kapslite avamise ja kapslite sisu pehmele toidule puistamise korral tuleb patsienti juhendada tegema järgmist.

- Asetage kaussi väike kogus (30 ml / 2 supilusikatäit) pehmet toitu (jogurt, õunapüree, kaerahelbepuder, banaanipüree, porgandipüree, šokolaadimaitsega puding või riisipuding). Toit peab olema toatemperatuuril või jahedam.
- Hoidke kapslit horisontaalselt mõlemast otsast, pöörake otsi vastassuunas ja tõmmake lahti, et pelletid langeksid pehme toiduga kaussi. Koputage kapslit ettevaatlikult, et kõik pelletid langeksid sellest välja.
- Kui annuse jaoks on vaja mitut kapslit, korrake eelmist etappi.
- Segage pelletid ettevaatlikult lusikaga pehme toidu sisse.
- Võtke kogu annus kohe pärast segamist. Ärge hoidke segu edaspidiseks kasutamiseks.
- Jooge pärast annust klaas vett.
- Visake kõik tühjad kapslikestad ära.

Manustamine vedelikuga (vaja on kasutada suusüstalt)

Kapslite avamise ja kapslite sisu vedeliku sisse puistamise korral tuleb hooldajat juhendada tegema järgmist.

- Hoidke kapslit horisontaalselt mõlemast otsast, pöörake otsi vastassuunas ja tõmmake lahti, et pelletid langeksid väikesse segamispõusse. Koputage kapslit ettevaatlikult, et kõik pelletid langeksid sellest välja.
- Kui annuse jaoks on vaja rohkem kui ühte kapslit, korrake eelmist toimingut.
- Lisage 1 teelusikatäis (5 ml) eakohast vedelikku (nt rinnapiima, imiku toitesegu või vett). Pelletite täielikuks niiskumiseks (pelletid ei lahustu) hoidke neid ligikaudu 5 minutit vedelikus.
- Pärast 5 minuti möödumist asetage suusüstla ots üleni segamispõusse. Vedeliku ja pelletite segu tõmbamiseks süstlasse tõmmake süstla kolb aeglaselt välja. Vedeliku ja pelletite segu väljutamiseks segamispõusse suruge süstla kolb ettevaatlikult sisse. Pelletite ja vedeliku täielikuks segamiseks (pelletid ei lahustu) korrake seda toimingut 2...3 korda.
- Segamispõu kogu sisu tõmbamiseks süstlasse tõmmake süstla kolb välja.
- Asetage süstla ots lapse suu etteossa keele ja põse vahele. Vedeliku ja pelletite segu surumiseks lapse keele ja põse vahele vajutage seejärel ettevaatlikult kolbi. Ärge suruge vedelikku ega pelletid lapsele kurku, sest see võib põhjustada lämbumist.
- Kui segamispõusse jäi veel vedeliku ja pelletite segu, korrake eelmist toimingut, kuni kogu annus on manustatud. Segu ei tohi hoida edaspidiseks kasutamiseks.
- Pärast annuse manustamist andke juua rinnapiima, imiku toidusegu või muud eakohast vedelikku.
- Visake kõik tühjad kapslikestad ära.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enterohepaatiline tsirkulatsioon

Odeviksibaadi toimimiseks on vaja, et säiliks sapphapete enterohepaatiline ringlus ja sapisoola transport sapiteede kanalitesse. Tingimused, ravimid või kirurgilised protseduurid, mis kahjustavad seedetrakti motoorikat või sapphapete enterohepaatilist ringlust, sealhulgas sapisoola transporti sapiteede kanalitesse, võivad vähendada odeviksibaadi efektiivsust. Sel põhjusel ei reageeri odeviksibaadile näiteks 2. tüüpi progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga (PFIC2) patsiendid, kellel puudub täielikult või osaliselt sapisoola eksportpumba (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) valk (st PFIC2 alatüübiga BSEP3 patsiendid).

Odeviksibaadi kasutamise kohta PFICi muude alamtüüpide korral (v.a 1. ja 2.) on kliinilisi andmeid vähe või need puuduvad.

Kõhulahtisus

Odeviksibaadi võtmise ajal on teatatud kõhulahtisusest kui sagedast kõrvaltoimest. Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida, et tagada piisav hüdratsioon kõhulahtisuse ajal (vt lõik 4.8). Püsiva kõhulahtisuse korral võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine või lõpetamine.

Maksafunktsiooni jälgimine

Odeviksibaadiga ravitud patsientidel on täheldatud maksaensüümide ja bilirubiini taseme tõusu. Enne odeviksibaadiga ravi alustamist on kõigil patsientidel soovitatav hinnata maksafunktsiooni näitajaid, jälgides neid standardse kliinilise praktika kohaselt. Maksafunktsiooni näitajate tõusu ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientide puhul tuleb kaaluda sagedasemat jälgimist.

Rasvlahustuvate vitamiinide imendumine

Kõigil patsientidel soovitatakse enne odeviksibaadi kasutamise alustamist hinnata rasvlahustuvate vitamiinide taset (A-, D- ja E-vitamiin) ning rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*International Normalized Ratio*, INR), jälgides neid vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale. Kui diagnoositakse rasvlahustuvate vitamiinide puudulikkus, tuleb määrata täiendav ravi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Transporteri vahendatud koostoimed

Odeviksibaat on väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Tugeva P-gp inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine odeviksibaadi 7200 mikrogrammi üksikannusega suurendas täiskasvanud tervetel inimestel plasmakontsentratsiooni ligikaudu 50...60% võrra. Seda suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Muid potentsiaalselt asjakohaseid transporteri vahendatud koostoimeid *in vitro* ei tuvastatud (vt lõik 5.2).

Tsütokroom P450 vahendatud koostoimed

Odeviksibaat ei indutseerinud *in vitro* CYP-ensüüme (vt lõik 5.2).

In vitro uuringutes tõendati, et odeviksibaat on CYP3A4/5 inhibiitor (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud tervetel inimestel vähendas odeviksibaadi samaaegne kasutamine suukaudse midasolaami (CYP3A4 substraat) kõveraallust pindala (AUC) 30% võrra ja 1-OH-midasolaami ekspositsiooni vähem kui 20% võrra, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Koostoimeuuringuid ursodeoksükoolhappe ja rifampitsiiniga ei ole tehtud.

Tervetel täiskasvanud naistel läbiviidud koostoimeuuringus suukaudse lipofiilse rasestumisvastase kombinatsioonravimiga, mis sisaldas etünnüülöstradioli (0,3 mg) ja levonorgestreeli (0,15mg), ei mõjutanud odeviksibaadi samaaegne kasutamine levonorgestreeli AUC-d ja vähendas etünnüülöstradioli AUC-d 17%; seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. Koostoimeuuringuid teiste lipofiilsete ravimitega ei ole teostatud, seetõttu ei saa välistada toimet teiste rasvlahustuvate ravimpreparaatide imendumisele.

Kliinilistes uuringutes täheldati mõnel odeviksibaati saanud patsiendil rasvlahustuvate vitamiinide taseme langust. Rasvlahustuvate vitamiinide taset tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lastel ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Erinevusi täiskasvanutel ja lastel ei eeldata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad odeviksibaadi võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Odeviksibaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on neid vähe. Loomkatsed on tõendanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Odeviksibaati ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas odeviksibaat või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Odeviksibaadi eritumise kohta loomapiima ei ole piisavalt teavet (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/mitte alustada ravi odeviksibaadiga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust emale.

Fertiilsus

Fertiilsuse andmed inimestel puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset toimet fertiilsusele ega reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Odeviksibaatei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli kõhulahtisus (30,6%). Teised teatatud kõrvaltoimed olid kerge kuni mõõdukas vere bilirubiini (24,8%), ALAT (14%) ja ASAT (9,1%) tõus, oksendamine (16,5%), kõhuvalu (11,6%) ning D-vitamiini (11%) ja E-vitamiini taseme langus (5%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga patsientidel vanuses 4 kuud kuni 25 aastat (vanuse mediaan 3 aastat 7 kuud).

Kõrvaltoimed on järjestatud organsüsteemi klassi järgi kasutades järgmisi sagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedus progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	kõhulahtisus ^a oksendamine kõhuvalu ^b
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Vere bilirubiinitaseme tõus ALAT tõus
	Sage	hepatomegalia ASAT tõus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	D-vitamiini puudus
	Sage	E-vitamiini puudus

^aPõhineb kõhulahtisuse, hemorraagilise kõhulahtisuse ja pehme väljaheite kombineeritud esinemissagedusel.

^bHõlmab ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

ALAT = alaniinaminotransferaas

ASAT = aspartaaminotransferaas

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes oli kõhulahtisus kõige sagedasem seedetrakti kõrvaltoime. Kõrvaltoimed, nagu kõhulahtisus, hemorraagiline kõhulahtisus ja pehme väljaheide, olid lühiajalised ning enamik kestsid ≤ 5 päeva. Enamik kõhulahtisuse juhtudest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja mitte rasked. Vähestel patsientidel, kes vajasisid kõhulahtisuse tõttu intravenoosset või suukaudset hüdratatsiooni, teatati annuse vähendamisest, ravi katkestamisest ja lõpetamisest kõhulahtisuse tõttu (vt lõik 4.4).

Teised sageli teatatud seedetrakti häired olid oksendamine ja kõhuvalu (sealhulgas valu ülakõhus ja alakõhus), mis kõik ei olnud tõsised, kerged kuni mõõdukad ja üldiselt ei vaja annuse kohandamist.

Maksa ja sapiteede häired

Kõige sagedasemad maksaga seotud kõrvaltoimed olid vere bilirubiini, ASAT ja ALAT taseme tõus. Enamik neist olid kerge kuni mõõduka raskusega. Odeviksibaadiga ravitud PFIC-ga patsientidel täheldati maksafunktsiooni näitajate tõusu tõttu ravi katkestamist. Enamik ALAT, ASAT ja bilirubiini väärtuste tõusu oli tingitud ka põhihaigusest, samuti vahelduvatest kaasuvatest viirus- või infektsioonhaigustest, mis on patsientide vanuses sagedased, mistõttu on soovitatav jälgida maksafunktsiooni näitajaid (vt lõik 4.4).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sapphapete soolestikku vabanemise vähenemine ja malabsorptsiooni tõttu on PFIC-ga patsientidel risk rasvlahustuvate vitamiinide puuduse tekkeks (vt lõik 4.4). Pikaajalise odeviksibaadiga ravi ajal täheldati vitamiinitaseme langust, enamik neist patsientidest reageeris sobivale vitamiinilisandile. Need juhtumid olid kerged ega viinud odeviksibaadi kasutamise katkestamiseni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ravimi teadaolevate farmakodünaamiliste toimete liigsusest tulenevaid sümptomeid, peamiselt kõhulahtisust ja toimeid seedetraktile.

Kliinilistes uuringutes tervetele inimestele manustatud maksimaalne annus oli 10 000 mikrogrammi odeviksibaati üksikannusena, mis ei põhjustanud kahjulikke tagajärgi.

Üleannustamisel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, teised sapiteede raviks kasutatavad ained; ATC-kood: A05AX05

Toimemehhanism

Odeviksibaat on pöörduv, tugevatoimeline ja selektiivne niudesoole sapphappe transporteri (*ileal bile acid transporter*, IBAT) inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Odeviksibaat toimib distaalses niudesooles lokaalselt, vähendades sapphapete tagasihaaret ja suurendades sapphapete kliirensit käärsoole kaudu, vähendades sapphapete kontsentratsiooni seerumis. Seerumi sapphapete vähenemise määr ei korreleeru süsteemse farmakokineetikaga.

Kliiniline efektiivsus

Bylvay efektiivsust progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasiga patsientidel hinnati kahes III faasi uuringus ja II faasi annuse leidmise uuringus (A4250-003) kolestaatilise maksahaigusega, sealhulgas PFIC-ga, lastel. Uuring A4250-005 oli 24-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles osales 62 patsienti, kellel oli kinnitatud 1. või 2. tüüpi progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasi diagnoos. Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 platseebo või 40 või 120 mikrogrammi/kg ööpäevas odeviksibaadi rühmadesse ning stratifitseeriti PFIC tüübi (1 või 2) ja vanuse järgi (6 kuud kuni 5 aastat, 6...12 aastat ja 13...≤ 18 aastat). Välja jäeti patsiendid, kellel olid ABCB11 geeni patoloogilised variandid, mis viitavad BSEP-valgu täielikule puudumisele, ja patsiendid, kellel oli ALAT >10 korda üle normi ülempiiri või bilirubiin > 10 korda üle normi ülempiiri. 13%-le patsientidest oli varem tehtud sapiteede ümbersuunamise operatsioon. Uuringu A4250-005 lõpetanud patsiendid said registreeruda uuringusse A4250-008 (72-nädalane avatud jätku-uuring). Kokku kaasati uuringusse A4250-008 116 patsienti, sealhulgas 37 patsienti, kes said uuringus A4250-005 odeviksibaati, ja 79 patsienti, kes ei olnud varem ravi saanud. Uuringu A4250-005 tulemusi analüüsiti ja uuringute A4250-005 ja A4250-008 tulemused ühendati ning see esindas 96-nädalast ravi patsientidel, kes lõpetasid mõlemas uuringus ravi odeviksibaatiga. Uuringute A4250-005 ja A4250-008 esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel seerumi sapphappe sisaldus tühja kõhu korral oli vähenenud vähemalt 70% või kes saavutasid 24. nädalal taseme ≤ 70 µmol/l.

Teisene tulemusnäitaja oli 24-nädalase raviperioodi jooksul patsiendi tasemel positiivsete sügelushinnangute osakaal vaatleja teatatud tulemusnäitaja (*observer-reported outcome*, ObsRO) põhjal. Positiivne sügelushinnang oli skooriga ≤ 1 või vähemalt 1 punkt parem kui algtasemel. Sügelust hinnati hommikul ja õhtul, 5-pallisel skaalal (0...4). Täiendavad teised tulemusnäitajad olid muu hulgas kasvu, unenäitajate (vastavalt vaatleja teatatud tulemusnäitajale) ja ALAT-i muutused algtasemest kuni ravi lõpuni.

Uuringu A4250-005 patsientide vanuse mediaan (vahemik) oli 3,2 (0,5...15,9) aastat; 50% olid meessoost ja 84% heleda nahaga. 27% patsientidest olid 1. tüüpi PFIC-ga ja 73% 2. tüüpi PFIC-ga. Algtasemel raviti 81% patsientidest ursodeoksükoolhappega, 66% rifampitsiiniga ja 89% ursodeoksükoolhappega ja/või rifampitsiiniga. Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi esines algtasemel kerge maksakahjustus 66%-l ja mõõdukas maksakahjustus 34%-l patsientidest. Algtaseme keskmine (standardhälve) eGFR oli 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Algtaseme keskmine (standardhälve) ALAT-tase oli 99 (116,8) U/l, ASAT-tase 101 (69,8) U/l ja bilirubiinitase 3,2 (3,57) mg/dl. Algtaseme keskmine (standardhälve) sügelusskoor (vahemik: 0...4) ja seerumi sapphapete tasemed olid sarnased odeviksibaadiga ravitud patsientidel (vastavalt 2,9 [0,089] ja 252,1 [103,0] µmol/l) ja platseebot saanud patsientidel (vastavalt 3,0 [0,143] ja 247,5 [101,1] µmol/l). Ühendatud 3. faasi populatsiooni demograafilised ja algtaseme omadused olid üldiselt kooskõlas uuringu A4250-005 populatsiooniga. 36 (30%) patsientidest oli PFIC tüüp 1, 70-l (58%) oli PFIC tüüp 2, 7-l (6%) oli PFIC-tüüp 3, 4-l (3%) oli PFIC-i episoodiline vorm ning 2-l (2%) olid PFIC-tüüp 4 ja PFIC-tüüp 6.

Tabelis 4 on odeviksibaadi ja platseebo võrdluse peamised efektiivsustulemused uuringus A4250-005. Need andmed on esitatud graafiliselt 24-nädalase raviperioodi jooksul joonistel 1 (seerumi sapphapped) ja 2 (sügamisskoorid).

Tabel 4. Odeviksibaadi ja platseebo võrdluse peamised efektiivsustulemused 24-nädalase raviperioodi jooksul PFIC-patsientidel uuringus A4250-005

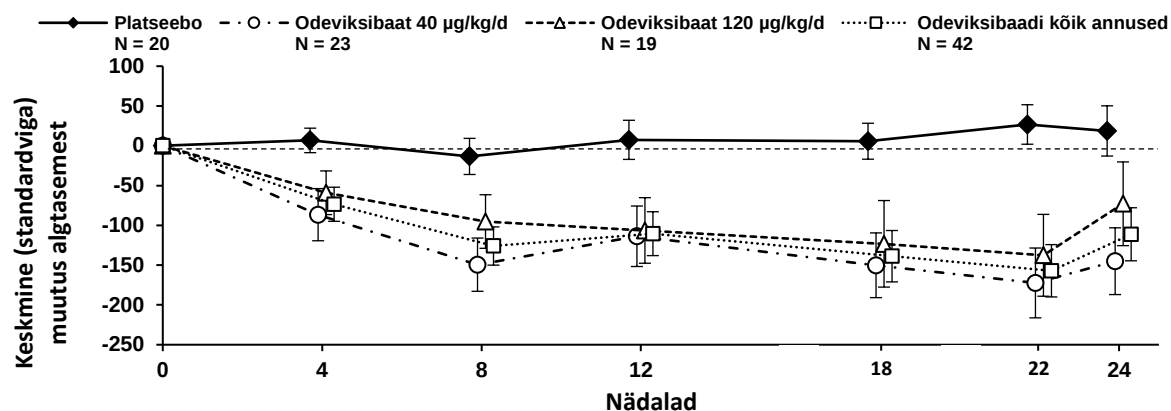
Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo (N = 20)	Odeviksibaat		
		40 mikro- grammi/kg ööpäevas (N = 23)	120 mikro- grammi/kg ööpäevas (N = 19)	Kokku (N = 42)
Patsientide osakaal, kellel oli sapphapete sisaldus seerumis ravi lõpus vähenenud (reageerijad ^a)				
n (%) (95% usaldusvahemik)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Osakaalu erinevus võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Ühepoolne p-väärtus ^b		0,0015	0,0174	0,0015
Positiivsete sügelushinnangute osakaal raviperioodil				
Osakaal	28,74	58,31	47,69	53,51
Osakaalu erinevus (standardviga) võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik) ^c		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 Reageerijad määratleti kui seerumi sapphapete kontsentratsiooni vähenemine vähemalt 70% algtasemest või tasemeni $\leq 70 \mu\text{mol/l}$.

^b Põhineb Cochran Mantel Haenszeli testil, mis on stratifitseeritud PFIC tüübi järgi. Annuserühmade P-väärtusi korrigeeritakse testide arvu järgi.

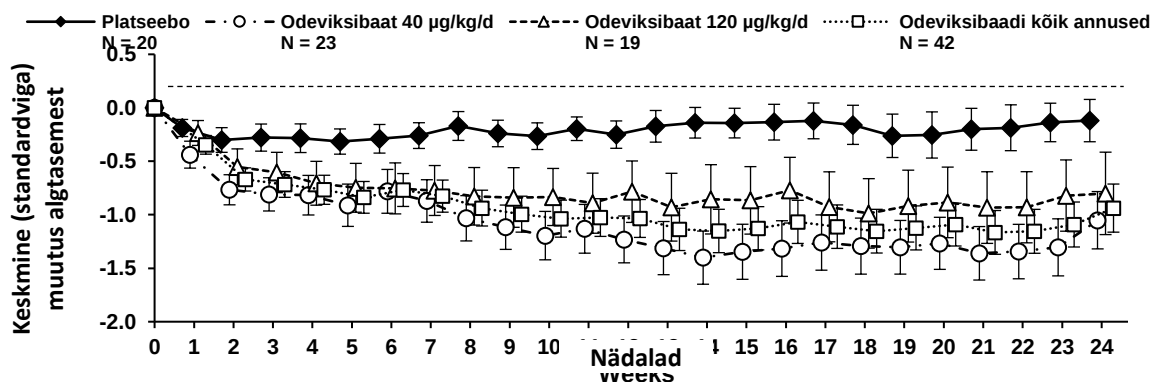
^c Põhineb kovariantsuse mudeli analüüsist pärineval vähimruutude keskmisel, kus päevase ja öise algtaseme sügelusskoorid olid kovariaadid ning ravirühm ja stratifitseerimistegurid (PFIC-tüüp ja vanusekategooria) fikseeritud mõjud.

Joonis 1. Sapphappe seerumikontsentratsiooni ($\mu\text{mol/l}$) keskmine ($\pm$ standardviga) muutus algtasemest aja jooksul



Patsientide arv							
Platseebo	20	20	18	17	16	12	11
40 mikrogrammi/kg/d	23	21	21	20	15	14	17
120 mikrogrammi/kg/d	19	19	16	16	11	11	15
Kõik annused	42	40	37	36	26	25	32

Joonis 2. Sügeluse (sügamise) raskusastme keskmine ($\pm$ standardviga) muutus algtasemest aja jooksul



Patsientide arv																											
Platseebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	13	12
40 mikrogrammi/kg/d	23	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 mikrogrammi/kg/d	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Kõik annused	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	35	34	31

Kooskõlas sügeluse (sügamise) vähenemise tulemustega vähendas odevixsibaat nende päevade protsenti, mil patsient vajab leevendust, samuti vajasisid patsiendid harvem abi uinumisel ning neil esines vähem päevi, mil oli vaja magada hooldaja juures. Ravi odevixsibaadiga viis ka maksafunktsiooni testide tulemuste paranemiseni võrreldes algtasemega (tabel 5). Samuti on esitatud odevixsibaadi toime kasvunäitajatele 24 nädala jooksul.

Tabel 5. Odeviksibaadi ja platseebo efektiivsuse võrdlustulemused kasvu ja maksa biokeemiliste näitajate kohta 24-nädalase raviperioodi jooksul PFIC-patsientidel uuringus A4250-005

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo (N = 20)	Odeviksibaat		
		40 mikro- grammi/kg ööpäevas (N = 23)	120 mikro- grammi/kg ööpäevas (N = 19)	Kokku (N = 42)
Alaniinaminotransferaas (U/l) (keskmine [standardviga])				
Algtase	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Muutus 24. nädalaks	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik) ^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)
Aspartaataminotransferaas (U/l) (keskmine [standardviga])				
Algtase	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Muutus 24. nädalaks	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Üldbilirubiin (µmol/l) (keskmine [standardviga])				
Algtase	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Muutus 24. nädalaks	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Pikkuse z-skoorid (keskmine [standardviga])				
Algtase	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Muutus 24. nädalaks	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik) ^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)
Kaalu z-skoorid (keskmine [standardviga])				
Algtase	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Muutus 24. nädalaks	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik) ^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)

^aPõhineb korduvmõõtmiste segamudelil pärineval vähimruutude keskmisel (*mixed model for repeated measures*, MMRM), kus baasväärtus on kovariaat ning ravirühm, visiit, ravi ja visiidi koostoime, ravi ja algtaseme koostoime ja stratifitseerimistegurid (PFIC-tüüp ja vanusekategooria) fikseeritud mõjud.

3. faasi koondanalüüsis oli ekspositsiooni keskmine kestus 121 patsiendil, kes said vähemalt ühe odeviksibaadi annuse, 102,0 nädalat. 87 (72%) 121 patsiendist said ≥ 72 nädalat ravi odeviksibaadiga.

24. nädalal reageerisid seerumi sapphapetele 36% patsientidest (N=112); see toime püsis 72. nädalal, kui seerumi sapphapetele reageeris 44% (N=85). Sügeluse skoor paranes järjekindlalt 63,5% 24. nädalal (N=102) ja 72,3% 72. nädalal (N=76).

Seerumi sapphapete reageerijate määr 72. nädalal oli PFIC1-ga patsientidel 25% (7 patsienti 28-st), PFIC2-ga 49% (22-st 45-st) ja 67% (8 patsienti 12-st) muud tüüpi PFIC-ga patsientidel. Positiivsed sügeluse hinnangud patsiendi tasemel 72 nädala jooksul olid sarnased patsientidel, kellel oli PFIC1 (n=24) ja PFIC2 (n=43), ravivastuse määraga vastavalt 69% ja 70%. Muud tüüpi PFIC-ga (PFIC3, PFIC4, PFIC6 ja episoodiline PFIC, n=9) patsientide alarühmas reageeris 91%.

ALAT, ASAT ja üldbilirubiini keskmised (SD) muutused 72. nädalal algtasemest 3. faasi grupis olid -25,88 (119,18) U/l (n = 78), -9,38 (69,279) U/l (N = 79) ja -25,65 (120,708)/5 mg/l (120,708)/l (n=79). GGT tulemused olid muutlikud. Pikaajalise odeviksibaadiga ravi ajal täheldati pidevat ja olulist kasvu paranemist. Keskmine pikkuse ja kaalu z-skoorid paranesid 72. nädalal vastavalt -1,26 ja -0,75-ni, mis tähistab keskmisi (SD) muutusi vastavalt 0,44 (0,705) (n=76) ja 0,42 (0,762) (n=77).

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Odeviksibaat imendub pärast suukaudset manustamist minimaalselt; absoluutse biosaadavuse andmed inimestel ei ole kättesaadavad ja hinnanguline suhteline biosaadavus on $< 1\%$. Odeviksibaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) saavutatakse 1...5 tunni jooksul. Imiteeritud $C_{\max}$ väärtused PFIC-lastel on annuste 40 ja 120 mikrogrammi/kg ööpäevas korral vastavalt 0,211 ng/ml ja 0,623 ng/ml ning kõveraalse pindala (AUC) väärtused vastavalt 2,26 ng · h/ml ja 5,99 ng · h/ml. Üks kord ööpäevas manustades on odeviksibaati akumulatsioon minimaalne.

Toidu toime

Süsteemne kokkupuude odeviksibaadiga ei prognoosi efektiivsust. Seega ei peeta vajalikuks kohandada annust seoses toidu toimega. Suure rasvasisaldusega toidu (800...1000 kcal, ligikaudu 50% toidu kogueenergiast tuleb rasvast) koosmanustamise tulemusel vähenes $C_{\max}$ 72% ja AUC_{0-24} 62% võrreldes manustamisega tühja kõhu tingimustes. Kui odeviksibaati puistati õunapüreele, täheldati $C_{\max}$ vähenemist ligikaudu 39% ja AUC_{0-24} 36% võrreldes manustamisega tühja kõhu tingimustes. Arvestades farmakokineetika/farmakodünaamika seose puudumist ja väikelastel odeviksibaadi kapsli sisu toidule puistamise vajadust, tohib odeviksibaati manustada koos toiduga.

Jaotumine

Odeviksibaat seondub inimese plasmavalkudega üle 99%. Keskmised kehamassi järgi korrigeeritud tõenäolised jaotusruumalad (V/F) lastel on annuse 40 mikrogrammi/kg ööpäevas korral 40,3 l/kg ja annuse 120 mikrogrammi/kg ööpäevas korral 43,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Odeviksibaat metaboliseerub inimorganismis minimaalselt.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud odeviksibaadi 3000 mikrogrammi üksikannuse suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele leidis odeviksibaati roojas keskmiselt 82,9% manustatud suukaudsest annusest ja uriinis alla 0,002%. Üle 97% roojas määratud radioaktiivsusest oli odeviksibaat muutumatu kujul.

Keskmine kehamassi järgi normaliseeritud tõenäoline kogukliirens CL/F lastel annuse 40 mikrogrammi/kg ööpäevas korral on 26,4 l/kg/h ja annuse 120 mikrogrammi/kg ööpäevas korral 23,0 l/kg/h ning keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 2,5 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

$C_{\max}$ ja AUC_{0-t} suurenevad annuste suurendamisel annusega proportsionaalselt; individuaalse suure varieeruvuse tõttu (u 40%) ei ole võimalik täpselt hinnata proportsionaalsust annusega.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Kooskõlas odeviksibaadi toimemehhanismiga ja toimekohaga seedetraktis ei ole täheldatud seost süsteemse ekspositsiooni ja kliinilise toime vahel. Samuti ei olnud võimalik tuvastada annusest

sõltuvat seost uuritava annusevahemiku 10...200 mikrogrammi/kg ööpäevas ja farmakodünaamiliste näitajate C4 ja FGF19 vahel.

Patsientide erirühmad

Odeviksibaadi farmakokineetikas ei täheldatud olulisi vanusest, soost ega rassist sõltuvaid erinevusi.

Maksakahjustus

Enamikul PFIC-patsientidest esines haiguse tõttu teatud määral maksakahjustust. Odeviksibaadi maksametabolism ei ole odeviksibaadi eritumisel oluline komponent. Platseebokontrolliga uuringu andmete analüüsis 1. ja 2. tüüpi PFIC-ga patsientidel ei olnud kergel maksakahjustusel (Childi-Pugh' klass A) kliiniliselt olulist toimet odeviksibaadi farmakokineetikale. Kuigi kehamassi järgi kohandatud CL/F-väärtused olid väiksemad ja kehamassi järgi kohandatud V/F-väärtused suuremad lastel, kellel oli PFIC ja maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B), võrreldes tervete osalejatega, oli ohutusprofiil patsiendirühmade vahel võrreldav. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsiente ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad kliinilised andmed, kuid eeldatakse, et neerukahjustuse toime on väike, sest süsteemne kokkupuude on madal ja odeviksibaat ei eritu uriiniga.

In vitro uuringud

In vitro uuringutes ei inhibeerinud odeviksibaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides, kuid oli CYP3A4/5 inhibiitor.

Odeviksibaat ei inhibeeri transportereid P-gp, rinnavähi resistentsuse valku (BCRP), orgaaniliste anioonide transportereid (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), orgaaniliste katioonide transporterit (OCT2) ega mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporterit (MATE1 või MATE2-K).

Odeviksibaat ei ole BCRP substraat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Tiinetel Uus-Meremaa valgetel küülikutel täheldati loote organogeneesi perioodil odeviksibaati saanud kahel küülikul varajast poegimist / tiinuse katkemist eeldatava raviannuse $\geq 2,3$ -kordse annustamise korral (põhineb odeviksibaadi koguplasmakontsentratsioonil AUC_{0-24}). Emasloomade kehamassi ja toidu tarbimise vähenemist täheldati kõigis annuserühmades (mööduv eeldatava annuse 1,1-kordsel annustamisel).

Inimeste kliinilise annuse 1,1-kordsel annustamisel (põhineb odeviksibaadi koguplasmakontsentratsioonil AUC_{0-24}) leiti, et kõigis annuserühmades esinesid 7 lootel (1,3% kõigist odeviksibaadiga kokkupuutes olnud loodetest) kardiovaskulaarsed defektid (st ventrikulaarne divertiikul, väike vatsake ja laienenud aordikaar). Odeviksibaadi manustamisel tiinetele rottidele selliseid väärarenguid ei täheldatud. Leidude tõttu küülikutel ei saa välistada odeviksibaadi toimet kardiovaskulaarsele arengule.

Odeviksibaadil puudus toime reproduktiivsusele, fertiilsusele ja embrüo-loote arengule rottidel prenataalse/postnataalse arengu uuringutes eeldatava kliinilise ekspositsioonitaseme 133-kordsel annustamisel (põhineb odeviksibaadi koguplasmakontsentratsioonil $AUC_{(0-24)}$), sealhulgas noorloomadel (eeldatava inimeste ekspositsioonitaseme 63-kordsel annustamisel).

Odeviksibaadi eritumise kohta loomapiima ei ole piisavalt teavet.

Loomkatsetes ei mõõdetud odeviksibaadi esinemist emapiimas. Ekspositsiooni tõendati lakteerivate emasloomade poegadel pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus rottidega (3,2...52,1% lakteerivate emasloomade odeviksibaadi plasmakontsentratsioonist). Seega on võimalik, et odeviksibaat esineb rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos

Kapsli kest

Bylvay 200 mikrogrammi ja 600 mikrogrammi kõvakapslid

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Bylvay 400 mikrogrammi ja 1200 mikrogrammi kõvakapslid

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak

Propüleenglükool (E1520)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on avamise tuvastamist võimaldav ja lastekindel polüpropüleenkork.

Pakendi suurus: 30 kõvakapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Selleks et uurida, kas ravi odeviksibaadiga lükkab edasi kirurgilist biliaarset möödujuhtimist ja/või maksasiirdamist, peab müügiloa hoidja esitama kokkulepitud protokoll järgi korraldatud uuringu tulemused, mis põhinevad haigusregistri andmetel, mis koguti vähemalt 6-kuustelt ja vanematelt patsientidelt, kellel on progresseeruv perekondlik intrahepaatiline kolestaas.	Aasta vahearuanded tuleb esitada koos aasta ümberhindamistega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (200 mikrogrammi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bylvay 200 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (200 mikrogrammi)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (400 mikrogrammi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bylvay 400 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (400 mikrogrammi)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (600 mikrogrammi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 600 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bylvay 600 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (600 mikrogrammi)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 600 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (1200 mikrogrammi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bylvay 1200 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT (1200 mikrogrammi)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 1200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1566/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid
Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid
odeviksibaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bylvay ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bylvay võtmist
3. Kuidas Bylvay'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bylvay'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bylvay ja milleks seda kasutatakse

Bylvay sisaldab toimeainena odeviksibaati. Odeviksibaat on ravim, mis suurendab sapphapeteks nimetatavate ainete eemaldamist organismist. Sapphapped on sapiks nimetatava seedevedeliku komponendid, mida toodab maks ja mis eritub soolestikku. Odeviksibaat blokeerib mehhanismi, millega kasutatud sapphapped tavaliselt imenduvad soolestikust tagasi. See võimaldab väljutada sapphappeid organismist roojaga.

Bylvay'd kasutatakse progresseeruva perekondliku intrahepaatilise kolestaasi (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) raviks vähemalt 6 kuu vanustel patsientidel. PFIC on maksahaigus, mida põhjustab sapphapete kogunemine (kolestaas), mis aja jooksul süveneb ja millega kaasneb sageli tugev sügelus.

2. Mida on vaja teada enne Bylvay võtmist

Bylvayd ei tohi võtta

- kui olete odeviksibaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bylvay võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- diagnoositud sapisoola ekspordipumba valgu funktsiooni täielik või osaline puudumine;
- tugevalt vähenenud maksafunktsioon;

- mao või soolemotorika vähenemine või sapphapete vähenenud ringlus maksa, sapi ja peensoole vahel ravimite, kirurgiliste protseduuride või muude haiguste kui PFIC-i tõttu, sest need võivad vähendada odeviksibaadi toimet.

Rääkige oma arstiga, kui teil tekib Bylvay võtmise ajal kõhulahtisus. Kõhulahtisuse korral on dehüdratsiooni vältimiseks soovitatav tarbida piisavalt vedelikku.

Bylvay võtmise ajal võib maksafunktsiooni analüüsides täheldada maksaensüümide näitajate tõusu. Enne Bylvay võtmise alustamist mõõdab arst teie maksafunktsiooni, et kontrollida, kui hästi teie maks töötab. Teie arst kontrollib regulaarselt teie maksafunktsiooni.

Enne ravi ja ravi ajal võib arst samuti kontrollida teie vere A-, D- ja E-vitamiini taset ning INR-i (*international normalised ratio*, rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv, mis mõõdab teie veritsusriski).

Lapsed

Bylvay'd ei soovitata alla 6 kuu vanustele imikutele, sest ei ole teada, kas ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Bylvay

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ravi odeviksibaadiga võib mõjutada rasvlahustuvate vitamiinide (näiteks A-, D- ja E-vitamiin) ning teiste rasvlahustuvate ravimite imendumist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Bylvay'd ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas odeviksibaat võib erituda rinnapiima ja mõjutada imikut. Teie arst aitab teil otsustada, kas lõpetada imetamine või vältida ravi Bylvay'ga, arvestades imetamise kasulikkust imikule ja Bylvay kasulikkust emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bylvay ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Bylvay'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Bylvay annus sõltub kehamassist. Teie arst määrab teie jaoks õige kapslite arvu ja tugevuse.

Soovitatav annus on

- 40 mikrogrammi (µg) odeviksibaati kehamassi kilogrammi kohta üks kord ööpäevas.
- Kui ravim ei toimi 3 kuu möödudes piisavalt hästi, võib arst suurendada annust annuseni 120 mikrogrammi odeviksibaati kehamassi kilogrammi kohta (kuni annuseni 7200 mikrogrammi üks kord ööpäevas).

Täiskasvanutele ei soovitata muid annuseid.

Manustamisviis

Võtke kapsleid üks kord ööpäevas hommikul koos toiduga või ilma.

Kõik kapslid tohib kas neelata tervelt koos klaasi veega või avada ja puistata nende sisu toidule või eakohasesse vedelikku (nt rinnapiima, imiku toitesegusse või vette).

Suuremad 200 mikrogrammi ja 600 mikrogrammi kapslid on ette nähtud avamiseks ja nende sisu toidule või eakohasesse vedelikku puistamiseks, kuid need võib ka tervelt alla neelata.

Väiksemad 400 mikrogrammi ja 1200 mikrogrammi kapslid on ette nähtud tervelt alla neelamiseks, kuid need võib ka avada ja nende sisu toidule või eakohasesse vedelikku puistata.

Täpsed juhised kapslite avamiseks ja nende sisu toidule või eakohasesse vedelikku puistamiseks on pakendi infolehe lõpus.

Kui ravim ei leevenda seisundit pärast 6-kuulist pidevat igapäevast ravi, soovitab arst muud ravi.

Kui te võtate Bylvay'd rohkem, kui ette nähtud

Teatage oma arstile, kui arvate, et olete võtnud liiga palju Bylvay'd.

Võimalikud üleannustamise sümptomid on kõhulahtisus ning mao- ja sooleprobleemid.

Kui te unustate Bylvay'd võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate Bylvay võtmise

Ärge katkestage Bylvay võtmist enne arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus, sealhulgas kõhulahtisus koos verise väljaheitega, pehme väljaheide;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- bilirubiini taseme tõus veres (maksas toodetud aine);
- maksaensüümi ALAT taseme tõus veres;
- madal D-vitamiini tase veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- maksa suurenemine;
- maksaensüümi ASAT taseme tõus veres;
- madal E-vitamiini tase veres.

Kui teie laboratoorsed analüüsid on normist väljas, rääkige oma arstiga, mida see teie jaoks tähendab.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa)** kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bylvay'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bylvay sisaldab

- Toimeaine on odeviksibaat.
Üks Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapsel sisaldab 200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).
Üks Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapsel sisaldab 400 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).
Üks Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapsel sisaldab 600 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).
Üks Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapsel sisaldab 1200 mikrogrammi odeviksibaati (seskvihüdraadina).

- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos

Kapsli kest

Bylvay 200 mikrogrammi ja 600 mikrogrammi kõvakapslid
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Bylvay 400 mikrogrammi ja 1200 mikrogrammi kõvakapslid
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Sellak
Propüleenglükool (E1520)

Must raudoksiid (E172)

Kuidas Bylvay välja näeb ja pakendi sisu

Bylvay 200 mikrogrammi kõvakapslid

Elevandiluuvärvi läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel suurusega 0 (21,7 mm × 7,64 mm), millele on musta tindiga trükitud „A200“.

Bylvay 400 mikrogrammi kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel suurusega 3 (15,9 mm × 5,82 mm), millele on musta tindiga trükitud „A400“.

Bylvay 600 mikrogrammi kõvakapslid

Elevandiluuvärvi läbipaistmatu kapslikaane ja kapslikehaga kapsel suurusega 0 (21,7 mm × 7,64 mm), millele on musta tindiga trükitud „A600“.

Bylvay 1200 mikrogrammi kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja kapslikehaga kapsel suurusega 3 (15,9 mm × 5,82 mm), millele on musta tindiga trükitud „A1200“.

Bylvay kõvakapslid on pakendatud plastpudelis, millel on avamise tuvastamist võimaldav ja lastekindel polüpropüleenkork. Pakendi suurus: 30 kõvakapslit.

Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

Tootja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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**

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.

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

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 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

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 8098256

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

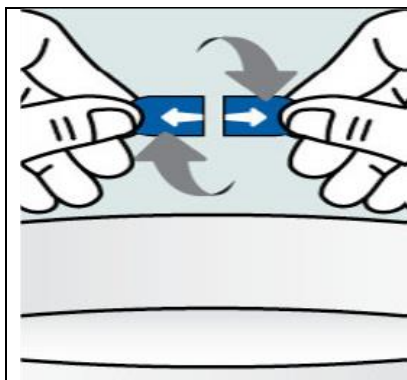
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

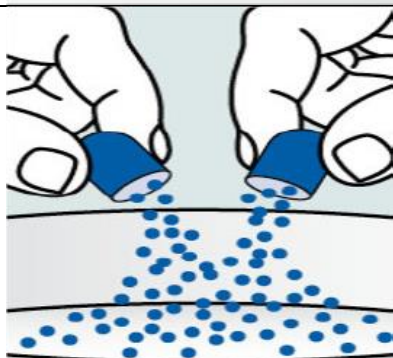
Juhend

Kapslite avamise ja sisu toidule puistamise juhised:

1. etapp: Pange kaussi väike kogus pehmet toitu (2 supilusikatäit / 30 ml jogurtit, õuna-, banaan- või porgandipüreed, šokolaadipudingut, riisipudingut või kaerahelbeputru). Toit peab olema toatemperatuuril või jahedam.



2. etapp:
Hoidke kapslit rõhtasendis mõlemast otsast ja keerake otsi vastassuunas.



3. etapp:

- Tõmmake kapsel lahti ja valage sisu kaussi pehme toidu peale.
- Koputage kapslit ettevaatlikult, et kõik pelletid tuleksid sellest välja.
- Kui üheks annuseks on vaja mitut kapslit, korrake eelmist etappi.



4. etapp:

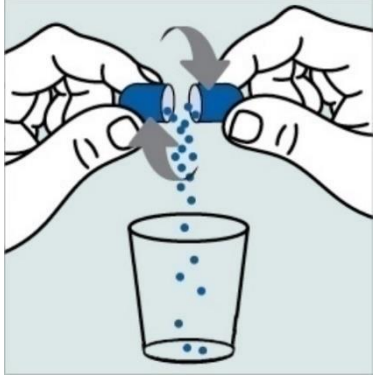
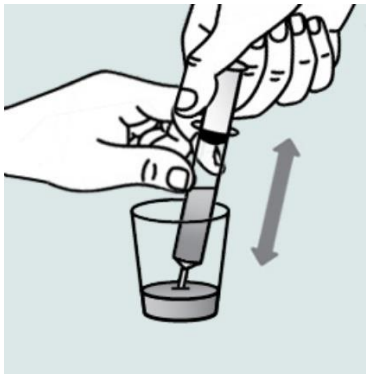
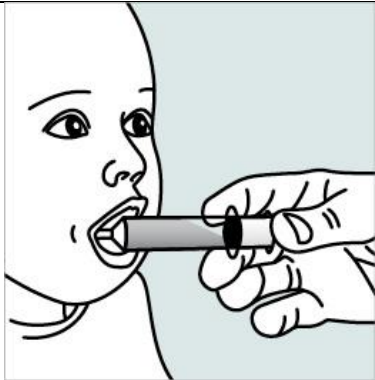
- Segage graanulid ettevaatlikult lusikaga pehme toidu sisse.

- Võtke kogu annus kohe pärast segamist. Ärge hoidke segu edaspidiseks kasutamiseks.
- Jooge pärast annust klaas vett.
- Visake tühjad kapslikestad ära.

Kapslite avamise ja eakohalisele toidule puistamise juhised:

Ärge manustage ravimit lutipudeli või joogitassiga, kuna pelletid jäävad avasse kinni. Pelletid ei lahustu vedelikus.

Pöörduge apteeki, kui teil ei ole kodus manustamiseks sobilikku suusüstalt.

	1. etapp: • Hoidke kapslit rõhtasendis mõlemast otsast ja keerake otsi vastassuunas. • Tõmmake kapsel lahti ja valage sisu väiksesse tassi või klaasi. Koputage kapslit ettevaatlikult, et kõik pelletid tuleksid sellest välja. Kui üheks annuseks on vaja mitut kapslit, korrake eelmist etappi. • Tõmmake kapsel lahti ja valage sisu väiksesse tassi või klaasi. Koputage kapslit ettevaatlikult, et kõik pelletid tuleksid sellest välja. Kui üheks annuseks on vaja mitut kapslit, korrake eelmist etappi.
	• Lisage 1 teelusikatäis (5 ml) eakohast vedelikku (nt rinnapiima, imiku toitesegu või vett). • Pelletite täielikuks niiskumiseks (pelletid ei lahustu) hoidke neid ligikaudu 5 minutit vedelikus.
	2. etapp: • Pärast 5 minuti möödumist asetage suusüstla ots üleni segamispõusse. • Vedeliku ja pelletite segu tõmbamiseks süstlasse tõmmake süstla kolb aeglaselt välja. Vedeliku ja pelletite segu väljutamiseks segamispõusse suruge süstla kolb ettevaatlikult sisse. Pelletite ja vedeliku täielikuks segamiseks korrake seda toimingut 2...3 korda.
	3. etapp: • Segamispõu kogu sisu tõmbamiseks süstlasse tõmmake süstla kolb välja.
	4. etapp: • Asetage süstla ots lapse suu etteotsa keele ja põse vahele. Vedeliku ja pelletite segu surumiseks lapse keele ja põse vahele vajutage seejärel ettevaatlikult kolbi. Ärge suruge vedelikku ega pelletteid lapsele kurku, sest see võib põhjustada lämbumist.
• Kui segamispõusse jäi veel vedeliku ja pelletite segu, korrake toiminguid 3 ja 4, kuni kogu annus on manustatud. • Andke lapsele kogu annus kohe pärast segamist. Segu ei tohi hoida edaspidiseks kasutamiseks.	

- Pärast annuse manustamist andke juua rinnapiima, imiku toidusegu või muud eakohast vedelikku.
- Visake tühjad kapslikestad ära.