|  |
| --- |
| Tämä asiakirja sisältää Bylvay valmistetietojen hyväksytyn tekstin, jossa on korostettu edellisen menettelyn (PSUSA/00010949/202401) jälkeen valmistetietoihin tehdyt muutokset.Lisätietoja on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay |

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit

Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit

Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit

Bylvay 1200 mikrogrammaa kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bylvay 200 mikrog kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaatti-seskvihydraattia määrän, joka vastaa 200 mikrogrammaa odeviksibaattia.

Bylvay 400 mikrog kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaatti-seskvihydraattia määrän, joka vastaa 400 mikrogrammaa odeviksibaattia.

Bylvay 600 mikrog kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaatti-seskvihydraattia määrän, joka vastaa 600 mikrogrammaa odeviksibaattia.

Bylvay 1200 mikrog kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaatti-seskvihydraattia määrän, joka vastaa 1200 mikrogrammaa odeviksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Bylvay 200 mikrog kovat kapselit

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton norsunluunvalkoinen ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A200”.

Bylvay 400 mikrog kovat kapselit

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton oranssi ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A400”.

Bylvay 600 mikrog kovat kapselit

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat norsunluunvalkoiset; mustalla musteella painettu merkintä ”A600”.

Bylvay 1200 mikrog kovat kapselit

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat oranssit; mustalla musteella painettu merkintä ”A1200”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bylvay on tarkoitettu progressiivisen familiaalisen intrahepaattisen kolestaasin (PFIC) hoitoon kuuden kuukauden ikäisillä ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain PFIC:n hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös valvoo hoitoa.

Annostus

Odeviksibaatin suositeltu annos on 40 mikrog/kg suun kautta otettuna kerran vuorokaudessa aamuisin. Odeviksibaatti voidaan ottaa ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Taulukossa 1 esitetään painon perusteella annettavien kapseleiden vahvuus ja määrä, jotka vastaavat päivittäistä annosta 40 mikrog/kg/vrk.

**Taulukko 1: Nimellisannokseen 40 mikrog/kg/vrk tarvittavien Bylvay-kapseleiden lukumäärä**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kehon paino (kg)** | **200 mikrog -kapselien lukumäärä** |  | **400 mikrog -kapselien lukumäärä** |
| 4 – < 7,5 | **1** | tai | Ei sovelleta |
| 7,5 – < 12,5 | **2** | tai | 1 |
| 12,5 – < 17,5 | **3** | tai | Ei sovelleta |
| 17,5 – < 25,5 | **4** | tai | 2 |
| 25,5 – < 35,5 | 6 | tai | **3** |
| 35,5 – < 45,5 | 8 | tai | **4** |
| 45,5 – < 55,5 | 10 | tai | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | tai | **6** |

**Lihavoitua** kapselivahvuutta/-määrää suositellaan annostelun ennakoidun helppouden perusteella.

*Annoksen suurentaminen*

Kutinan paranemista ja seerumin sappihappopitoisuuden pienenemistä voi ilmetä asteittain joillakin potilailla odeviksibaattihoidon aloittamisen jälkeen. Jos riittävää kliinistä vastetta ei ole saavutettu kolmen kuukauden keskeytymättömän hoidon jälkeen, annosta voidaan suurentaa 120 mikrogrammaan/kg/vrk (ks. kohta 4.4.).

Taulukossa 2 esitetään painon perusteella annettavien kapselien vahvuus ja lukumäärä, jotka vastaavat päivittäistä annosta 120 mikrog/kg/vrk päivittäisen enimmäisannoksen ollessa 7200 mikrogrammaa vuorokaudessa.

**Taulukko 2: Nimellisannokseen 120 mikrog/kg/vrk tarvittavien Bylvay-kapseleiden lukumäärä**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kehon paino (kg)** | **600 mikrorg -kapselien lukumäärä** |  | **1200 mikrog -kapselien lukumäärä** |
| 4 – < 7,5 | **1** | tai | Ei sovelleta |
| 7,5 – < 12,5 | **2** | tai | 1 |
| 12,5 – < 17,5 | **3** | tai | Ei sovelleta |
| 17,5 – < 25,5 | **4** | tai | 2 |
| 25,5 – < 35,5 | 6 | tai | **3** |
| 35,5 – < 45,5 | 8 | tai | **4** |
| 45,5 – < 55,5 | 10 | tai | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | tai | **6** |

**Lihavoitua** kapselivahvuutta/-määrää suositellaan annostelun ennakoidun helppouden perusteella.

Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava potilailla, joilla ei voida osoittaa hoidosta olleen hyötyä kuusi kuukautta kestäneen keskeytymättömän päivittäisen odeviksibaattihoidon jälkeen.

*Väliin jääneet annokset*

Jos odeviksibaattiannos on jäänyt väliin, potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian ilman, että vuorokausiannos ylittyy.

*Erityispotilasryhmät*

*Munuaisten vajaatoiminta*

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja odeviksibaatin käytöstä potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai pitkälle edennyt munuaissairaus, joka edellyttää hemodialyysihoitoa (ks. kohta 5.2). Erittymistä munuaisten kautta ei juuri tapahdu, joten annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

*Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Odeviksibaattia ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C). Imeytyminen on hyvin vähäistä, joten annosta ei ole tarpeen muuttaa, mutta näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen odeviksibaatin käytön aikana (ks. kohta 4.4).

*Pediatriset potilaat*

Odeviksibaatin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Bylvay otetaan suun kautta. Otetaan aamuisin ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Suuremmat 200 ja 600 mikrogramman kapselit on tarkoitettu avattaviksi ja niiden sisältö siroteltavaksi ruokaan tai nesteeseen. Ne voidaan myös niellä kokonaisina.

Pienemmät 400 ja 1200 mikrogramman kapselit on tarkoitettu nieltäviksi kokonaisina, mutta ne voidaan myös avata ja sirotella niiden sisältö ruokaan tai nesteeseen.

Jos kapseli on määrä niellä kokonaisena, potilasta on neuvottava ottamaan se aamulla vesilasillisen kanssa.

*Anto pehmeän ruoan kanssa*

Jos kapseli on määrä avata ja sen sisältö sirotella pehmeään ruokaan, potilaalle annetaan seuraavat ohjeet:

* laita kulhoon pieni määrä (30 ml / 2 ruokalusikallista) pehmeää ruokaa (jogurttia, omenasosetta, kaurapuuroa, banaanisosetta, porkkanasosetta, suklaavanukasta tai riisivanukasta). Ruoan on oltava huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää.
* ota kiinni kapselin kummastakin päästä, kierrä vastakkaisiin suuntiin ja irrota osat toisistaan sekä tyhjennä kapselin sisältö pehmeää ruokaa sisältävään kulhoon. Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee rakeista kokonaan.
* toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.
* sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan lusikalla.
* ota koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.
* Juo lasi vettä annoksen ottamisen jälkeen.
* Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.

*Anto nesteen kanssa (vaatii mittaruiskun käyttöä)*

Jos kapseli on määrä avata ja sen sisältö sirotella nesteeseen, potilasta hoitavalle henkilölle annetaan seuraavat ohjeet:

* ota kiinni kapselin kummastakin päästä, kierrä vastakkaisiin suuntiin ja irrota osat toisistaan sekä tyhjennä kapselien sisältö pieneen astiaan. Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee rakeista kokonaan.
* toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.
* lisää 1 teelusikallinen (5 ml) iänmukaista nestettä (esimerkiksi rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai vettä) astiaan. Anna rakeiden seisoa nesteessä noin 5 minuutin ajan, jotta ne kostuvat kokonaan (rakeet eivät liukene).
* 5 minuutin kuluttua aseta mittaruiskun kärki kokonaan sekoitusastiaan. Vetämällä ruiskun mäntää hitaasti ylös vedä nesteen ja rakeiden seos ruiskuun. Painamalla mäntä varovasti pohjaan ruiskuta neste-raeseos takaisin astiaan. Toista tätä 2–3 kertaa, jotta rakeet sekoittuvat nesteeseen täysin (rakeet eivät liukene).
* vetämällä ruiskun mäntää ylös vedä astian koko sisältö ruiskuun.
* vie ruiskun kärki lapsen suun etuosaan kielen ja posken väliin ja ruiskuta sitten neste-raeseos lapsen kielen ja posken väliin painamalla mäntää alas varovasti. Älä ruiskuta neste-raeseosta lapsen nieluun, sillä se voi aiheuttaa yökkimistä tai tukehtumisen.
* jos astiaan jää neste-raeseosta, toista edellinen vaihe, kunnes koko annos on annettu. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.
* anna lapselle annoksen jälkeen rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai muuta iänmukaista nestettä.
* hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enterohepaattinen kierto

Odeviksibaatin vaikutusmekanismi edellyttää, että sappihappojen enterohepaattinen kierto ja sappisuolojen kuljetus ohuisiin sappitiehyisiin säilyy ennallaan. Gastrointestinaalista liikkuvuutta tai sappihappojen enterohepaattista kiertoa, mukaan lukien sappisuolojen kuljetus ohuisiin sappitiehyisiin, heikentävät sairaudet, lääkitys tai kirurgiset toimenpiteet voivat heikentää odeviksibaatin tehoa. Tästä syystä esim. PFIC2:ta sairastavat potilaat, joilla sappisuolojen kuljettajaproteiinin toiminta puuttuu täysin tai osittain (eli potilaat, joilla on PFIC2:n alatyyppi BSEP3), eivät vastaa odeviksibaattihoitoon.

Kliinisiä tietoja PFIC:n muista alatyypeistä kuin 1 ja 2 on vain vähän.

Ripuli

Ripulin on ilmoitettu olevan yleinen haittavaikutus odeviksibaattia käytettäessä. Ripuli voi aiheuttaa kuivumista. Potilaita on seurattava säännöllisesti riittävän nesteytyksen varmistamiseksi ripulin ilmetessä (ks. kohta 4.8). Hoito voi olla tarpeen keskeyttää tai lopettaa, jos ripuli jatkuu pitkään.

Maksan seuranta

Odeviksibaattihoitoa saaneilla potilailla on todettu suurentuneita maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksia. Ennen odeviksibaattihoidon aloittamista suositellaan maksan toimintakokeiden arviointia ja hoidon aikana maksan toimintakokeita tulee seurata normaalin kliinisen käytännön mukaisesti. Potilaille, joilla on kohonneita pitoisuuksia maksan toimintaa mittaavissa kokeessa tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), on harkittava tiheämpää seurantaa.

Rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen

Rasvaliukoisten vitamiinien (A- D- ja E-vitamiini) pitoisuuksien ja INR-arvon arviointia suositellaan kaikille potilaille ennen odeviksibaattihoidon aloittamista, ja arvoja on seurattava normaalin kliinisen käytännön mukaisesti. Jos todetaan rasvaliukoisten vitamiinien puutetta, potilaalle on määrättävä vitamiinilisää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

Odeviksibaatti on effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Aikuisilla terveillä henkilöillä vahvan P-gp:n estäjän itrakonatsolin samanaikainen antaminen lisäsi yhden 7200 mikrogramman odeviksibaattiannoksen aikaansaamaa pitoisuutta plasmassa noin 50–60 %:lla. Tätä lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Muita mahdollisesti merkittäviä kuljettajaproteiinivälitteisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu *in vitro* (ks. kohta 5.2).

Sytokromi P450 -välitteiset yhteisvaikutukset

Odeviksibaatti ei indusoinut CYP-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2).

*In vitro* -tutkimuksissa odeviksibaatti osoittautui olevan CYP3A4/5-entsyymin estäjä (ks. kohta 5.2).

Aikuisilla terveillä henkilöillä odeviksibaatin samanaikainen käyttö pienensi suun kautta otettavan midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC, area under the curve) 30 % ja 1-OH-midatsolaamille altistusta alle 20 %. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Yhteisvaikutustutkimuksia UDCA:n ja rifampisiinin kanssa ei ole tehty.

Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa aikuisilla, terveillä naisilla tutkittiin lipofiilisen, suun kautta otettavan, etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen samanaikaista käyttöä odeviksibaatin kanssa, ei havaittu vaikutusta AUC:hen levonorgestreelin osalta ja etinyyliestradiolin osalta AUC pieneni 17 %, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lipofiilisten lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty, joten vaikutusta muiden rasvaliukoisten lääkevalmisteiden imeytymiseen ei voida sulkea pois.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin rasvaliukoisten vitamiinien pienentyneitä arvoja joillakin potilailla, jotka saivat odeviksibaattia. Rasvaliukoisten vitamiinien arvoja on seurattava (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty pediatrisilla potilailla. Eroja aikuis- ja lapsipotilaiden välillä ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää odeviksibaattihoidon aikana.

Raskaus

Odeviksibaatin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Odeviksibaattia ei suositella raskauden aikana eikä naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö odeviksibaatti tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Odeviksibaatin erittymisestä eläinten maitoon ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö odeviksibaattihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu välittömiä eikä välillisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Odeviksibaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin ilmoitettu haittavaikutus oli ripuli (32,2 %).

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat lievästi tai kohtalaisesti suurentuneet veren bilirubiinipitoisuudet (24,8 %), ALAT (14 %) ja ASAT (9,1 %) sekä oksentelu (16,5 %), mahakipu (11,6 %), D‑vitamiinipitoisuuksien pieneneminen (11 %) ja E‑vitamiinipitoisuuksien pieneneminen (5 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa on luettelo haittavaikutuksista, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa PFIC-potilailla, jotka olivat iältään 4 kuukaudesta 25 vuoteen (mediaani 3 vuotta 7 kuukautta).

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3: Haittavaikutusten yleisyys PFIC-potilailla**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRAn elinjärjestelmä** | **Esiintyvyys** | **Haittavaikutus**  |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | ripulia,oksentelu,vatsakipub |
| Maksa ja sappi | Hyvin yleinen | suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, suurentunut ALAT-arvo |
| Yleinen | maksan suurentuma,suurentunut ASAT-arvo |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | D-vitamiinin puutos |
| Yleinen | E-vitamiinin puutos |

a Perustuu ripulin, verisen ripulin ja löysien ulosteiden yhteenlaskettuun esiintyvyyteen

b mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu

ALAT = alaniiniaminotransferaasi

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

*Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa yleisin ruoansulatuselimistöön liittyvä haittavaikutus oli ripuli. Haittavaikutuksina ripuli, verinen ripuli ja löysät ulosteet olivat lyhytkestoisia ja jatkuivat useimmissa tapauksissa ≤ 5 päivän ajan. Ripuli oli useimmissa tapauksissa vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa eikä se ollut vakavaa. Annoksen pienentämisestä, hoidon keskeyttämisestä tai hoidon lopettamisesta ripulin vuoksi ilmoitettiin, ja muutama potilas tarvitsi suun kautta tai suonensisäisesti annettavaa nesteytyshoitoa (ks. kohta 4.4).

Muita yleisesti ilmoitettuja ruoansulatuselimistöön liittyviä haittavaikutuksia olivat oksentelu ja vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu). Yksikään tapahtuma ei ollut vakava, kaikki tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita eivätkä yleensä vaatineet annoksen muuttamista.

*Maksa ja sappi*

Yleisimpiä maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia olivat veren bilirubiini-, ASAT- ja ALAT-pitoisuuksien suureneminen. Useimmiten nämä poikkeamat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Odeviksibaattihoitoa saaneilla PFIC-potilailla todettiin hoidon keskeytyksiä maksan toimintakokeiden arvojen suurenemisen vuoksi. Useimmat ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvojen poikkeamat johtuivat myös perussairaudesta tai ajoittaisista samanaikaisista virustaudeista tai tartuntataudeista, jotka ovat potilaiden ikäryhmässä yleisiä. Siksi suositellaan maksan toimintakokeiden seurantaa (ks. kohta 4.4).

*Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Sappihappojen vähentyneen suoleen erittymisen ja imeytymishäiriön riskin vuoksi PFIC-potilailla on rasvaliukoisten vitamiinien puutoksen riski (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisen odeviksibaattihoidon aikana on havaittu vitamiinipitoisuuksien pienenemistä; valtaosa potilaista sai vasteen asianmukaiseen vitamiinilisään. Nämä tapahtumat olivat voimakkuudeltaan lieviä, eivätkä ne johtaneet odeviksibaattihoidon lopettamiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta voi aiheutua oireita, jotka ovat seurausta lääkevalmisteen tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten ylikorostumisesta, pääasiassa ripulia ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia.

Terveille henkilöille kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäisannos oli 10 000 mikrogrammaa odeviksibaattia kerta-annoksena ilman haitallisia seurauksia.

Yliannostustapauksissa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimia aloitetaan tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sappi- ja maksasairauksien hoito, muut sappisairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: A05AX05

Vaikutusmekanismi

Odeviksibaatti on palautuvasti sitoutuva, voimakas ja selektiivinen sykkyräsuolen sappihapon kuljettajaproteiinin (IBAT) estäjä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Odeviksibaatti vaikuttaa paikallisesti sykkyräsuolessa vähentäen sappihappojen takaisinottoa ja lisäten sappihappojen puhdistumaa paksusuolen kautta, mikä vähentää sappihappojen pitoisuutta seerumissa. Seerumin sappihappojen vähenemisen määrä ei korreloi systeemisen farmakokinetiikan kanssa.

Kliininen teho

Bylvayn teho PFIC-potilailla arvioitiin kahdessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa ja annoksen löytämiseksi tehdyssä vaiheen 2 tutkimuksessa (A4250‑003), joka tehtiin pediatrisilla potilailla, joilla oli kolestaattinen maksasairaus, mukaan lukien PFIC. Tutkimus A4250‑005 oli 24-viikkoinen, satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkokoe, joka tehtiin 62 potilaalla, joilla oli vahvistettu PFIC1tai PFIC2-tyypin diagnoosi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 plasebolle tai 40 tai 120 mikrogrammalle/kg/vrk odeviksibaattia ja stratifioitiin PFIC-tyypin (1 tai 2) ja iän (6 kuukaudesta 5 vuoteen, 6:sta 12 vuoteen ja 13 – ≤ 18 vuotta) mukaan. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla on ABCB11-geenin patologisia muutoksia, jotka ennakoivat BSEP-proteiinin puuttumista kokonaan, ja potilaat, joilla ALAT > 10 × normaalin viitearvon yläraja tai bilirubiini > 10 × normaalin viitearvon yläraja. Potilaista 13 %:lle oli tehty sapen diversioleikkaus. Tutkimuksessa A4250‑005 loppuun saakka jatkaneilla potilailla oli mahdollisuus ilmoittautua tutkimukseen A4250-008, joka oli 72 viikon avoin jatkotutkimus. Tutkimukseen A4250‑008 otettiin mukaan yhteensä 116 potilasta, mukaan lukien 37 potilasta, jotka saivat odeviksibaattia tutkimuksessa A4250-005, ja 79 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Tutkimuksen A4250‑005 tulokset analysoitiin, ja tutkimusten A4250‑005 ja A4250‑008 tulokset yhdistettiin. Yhdistetyissä tuloksissa hoidon kesto oli 96 viikkoa niiden potilaiden osalta, jotka jatkoivat molemmissa tutkimuksissa odeviksibaattihoitoa tutkimuksen loppuun saakka. Tutkimusten A4250‑005 ja A4250‑008 ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla sappihapon paastoarvot olivat pienentyneet vähintään 70 prosenttia tai jotka saavuttivat arvon ≤ 70 mikromol/l viikolla 24.

Toissijainen päätetapahtuma oli positiivisten kutinan arviointien osuus potilastasolla 24 viikon hoitojakson aikana. Se perustui tarkkailijoiden ilmoittamaan tulosinstrumenttiin. Tulos on positiivinen, jos kutinan arviointia koskevat pisteet ≤ 1 tai niissä on vähintään 1 pisteen parannus lähtötasoon nähden. Kutina arvioitiin aamulla ja illalla käyttämällä 5 pisteen asteikkoa (0–4). Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat esimerkiksi lähtötilanteen ja hoidon päättymisen väliset muutokset kasvussa, uniparametreissa (tarkkailijoiden ilmoittaman tuloksen mukaan) ja ALAT-arvoissa.

Tutkimuksessa A4250‑005 potilaiden mediaani-ikä (vaihteluväli) oli 3,2 (0,5–15,9) vuotta; 50 % heistä oli miehiä ja 84 % valkoihoisia. Potilaista 27 %:lla oli PFIC-tyyppi 1 ja 73 %:lla PFIC-tyyppi 2. Lähtötilanteessa 81 %prosenttia potilaista sai UDCA-hoitoa, 66 % rifampisiinia ja 89 % UDCA-hoitoa ja/tai rifampisiinia. Lähtötilanteessa maksan vajaatoiminta oli Child-Pughin luokituksen mukaan lievä 66 %:lla ja keskivaikea 34 %:lla potilaista. Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta) EGFR:llä oli 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta) oli ALAT-arvojen osalta 99 (116,8) U/l, ASAT-arvojen osalta 101 (69,8) U/l, ja bilirubiiniarvojen osalta 3,2 (3,57) mg/dl. Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta) kutinaa koskevan pisteytyksen (asteikko: 0–4) (2,9 [0,089]) ja seerumin sappihappoarvojen (252,1 [103,0] mikromol/l) osalta oli samankaltainen odeviksibaatilla hoidetuilla potilailla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, joilla vastaavat arvot olivat (3,0 [0,143] ja 247,5 [101,1] mikromol/l). Yhdistettyjen vaiheen 3 tutkimusten potilasjoukkojen demografiset ja lähtötilanteen tiedot olivat yleisesti yhdenmukaiset tutkimuksen A4250‑005 potilasjoukon kanssa. Kolmellakymmenelläkuudella potilaalla (30 %) oli PFIC-tyyppi 1, 70 potilaalla (58 %) oli PFIC-tyyppi 2, 7 potilaalla (6 %) oli PFIC-tyyppi 3, 4 potilaalla (3 %) oli episodinen PIFC, 2 potilaalla (2 %) oli PFIC-tyyppi 4 ja 2 potilaalla (2 %) PFIC-tyyppi 6.

Taulukossa 4 esitetään odeviksibaatin ja lumelääkkeen välinen olennaisten tehoa koskevien tulosten vertailu tutkimuksen A4250‑005 osalta. Nämä tiedot esitetään graafisesti 24 viikon hoitojakson ajalta kuvassa 1 (seerumin sappihapot) ja kuvassa 2 (kutinaa koskeva pisteytys).

**Taulukko 4: Odeviksibaatin ja lumelääkkeen välinen olennaisten tehoa koskevien tulosten vertailu 24 viikon hoitojakson ajalta PFIC-potilailla tutkimuksessa A4250‑005**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tehon päätetapahtuma** | **Lumelääke****(N = 20)** | **Odeviksibaatti** |
| **40 mikrog/kg/vrk****(N = 23)** | **120 mikrog/kg/vrk****(N = 19)** | **Yhteensä****(N = 42)** |
| **Niiden potilaiden osuus, joilla seerumin sappihappojen määrä oli vähentynyt hoidon lopussa (hoitoon vastanneet potilaata)**  |
| 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) |
| Ero osuudessa verrattuna lumelääkkeeseen(95 % CI) |  | 0,44(0,22, 0,66) | 0,21(0,02, 0,46) | 0,33(0,09, 0,50) |
| Yksisuuntainen p-arvob |  | 0,0015 | 0,0174 | 0,0015 |
| **Positiivisten kutinan arviointien osuus hoitojaksolla** |
| Osuus  | 28,74 | 58,31 | 47,69 | 53,51 |
| Ero osuudessa (keskivirhe) verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI)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 Hoitoon vastanneen määritelmänä oli seerumin sappihappopitoisuuden pieneneminen vähintään 70 % lähtötilanteesta tai pitoisuus ≤ 70 mikromol/l.

b Cochran-Mantel-Haenszelin testin perusteella stratifioituna PFIC-tyypin mukaan. Annosryhmien p‑arvot on korjattu kerrannaisuuden suhteen.

c Perustuu kovarianssimallin analyysista saatujen pienimpien neliösummien keskiarvoihin. Kovariaatteina olivat lähtötilanteen päivä- ja yöaikaiset kutinaa koskevat pisteet ja kiinteinä vaikutuksina hoitoryhmä ja jaottelutekijät (PFIC-tyyppi ja ikäluokka).

**Kuva 1: Keskimääräinen (±keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos seerumin sappihappopitoisuudessa (mikromol/l) lähtötilanteeseen verrattuna**

**Keskimääräinen (keskivirhe) muutos verrattuna lähtötilanteeseen**

**22**

**18**

**Viikot**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Potilaiden määrä |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Lumelääke** | **20** |  | **20** |  | **18** |  | **17** |  | **16** |  | **12** | **11** |
| **40 mikrog/kg/vrk** | **23** |  | **21** |  | **21** |  | **20** |  | **15** |  | **14** | **17** |
| **120 mikrog/kg/vrk** | **19** |  | **19** |  | **16** |  | **16** |  | **11** |  | **11** | **15** |
| **Kaikki annokset** | **42** |  | **40** |  | **37** |  | **36** |  | **26** |  | **25** | **32** |

**Kuva 2: Keskimääräinen (± keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos kutinan (raapimisen) vakavuuden pisteytyksessä**

**Viikot**

**Keskimääräinen (keskivirhe) muutos verrattuna lähtötilanteeseen**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Potilaiden määrä** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Lumelääke** | **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 mikrog/kg/vrk** | **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 mikrog/kg/vrk** | **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** |  |
| **Kaikki annokset** | **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** |  |

Kutinan (raapimisen) vähenemistä koskevien tulosten mukaisesti odeviksibaatti vähensi niiden päivien prosenttiosuutta, joina potilas tarvitsi lievitystä, ja potilaat tarvitsivat harvemmin apua nukahtamisessa. Myös niitä päiviä oli vähemmän, jolloin he tarvitsivat hoitajaa nukkuma-aikoina. Odeviksibaattihoito paransi myös maksan toimintakokeiden tuloksia lähtötilanteeseen verrattuna (taulukko 5). Taulukossa esitetään myös odeviksibaatin vaikutukset kasvuparametreihin 24 viikon ajalta.

**Taulukko 5:** **Odeviksibaatin ja lumelääkkeen välinen kasvuparametrejä ja maksaan liittyviä biokemiallisia parametrejä koskevien tulosten vertailu 24 viikon hoitojakson ajalta PFIC-potilailla tutkimuksessa A4250‑005**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tehon päätetapahtuma**  | **Lumelääke****(N = 20)**  | **Odeviksibaatti**  |
| **40 mikrog/kg/vrk****(N = 23)**  | **120 mikrog/kg/vrk****(N = 19)**  | **Yhteensä****(N = 42)**  |
| **Alaniiniaminotransferaasi (U/l) (keskiarvo [keskivirhe])**  |
| Lähtötilanne  | 76,9 (12,57)  | 127,7 (34,57)  | 89,1 (19,95)  | 110,2 (20,96)  |
| Muutos viikolle 24  | 3,7 (4,95)  | -27,9 (17,97)  | -25,3 (22,47)  | -26,7 (13,98)  |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna (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)  |
| **Aspartaattiaminotransferaasi (U/l) (keskiarvo [keskivirhe])**  |
| Lähtötilanne  | 90,2 (11,59)  | 114,2 (17,24)  | 96,0 (16,13)  | 106,0 (11,87)  |
| Muutos viikolle 24  | 4,7 (5,84)  | -36,7 (12,21)  | -27,0 (19,42)  | -32,1 (11,02)  |
| **Kokonaisbilirubiini (mikromol/l) (keskiarvo [keskivirhe])**  |
| Lähtötilanne  | 53,3 (12,97)  | 52,2 (10,13)  | 57,0 (18,05)  | 54,4 (9,75)  |
| Muutos viikolle 24  | -9,6 (15,16)  | -23,7 (9,23)  | -19,3 (13,62)  | -21,7 (7,92)  |
| **Pituuden standardipistemäärät (keskiarvo [keskivirhe])**  |
| Lähtötilanne  | -2,26 (0,34)  | -1,45 (0,27)  | -2,09 (0,37)  | -1,74 (0,23)  |
| Muutos viikolle 24  | -0,16 (0,10)  | 0,05 (0,11)  | 0,00 (0,16)  | 0,03 (0,09)  |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna (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)  |
| **Painon standardipistemäärät (keskiarvo [keskivirhe])**  |
| Lähtötilanne  | -1,52 (0,32)  | -0,74 (0,27)  | -1,19 (0,35)  | -0,94 (0,21)  |
| Muutos viikolle 24  | 0,10 (0,10)  | 0,29 (0,11)  | 0,15 (0,12)  | 0,22 (0,08)  |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna (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)  |

aPerustuu toistokokeiden sekamallista (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) saatujen pienimpien neliösummien keskiarvoihin. Kovariaattina on lähtöarvo ja kiinteinä vaikutuksina ovat hoitoryhmä, lääkärissä käynti, käyntikohtainen hoidon vuorovaikutus, lähtötilannekohtainen hoidon vuorovaikutus ja jaottelutekijät (PFIC-tyyppi ja ikäluokka).

Vaiheen 3 tutkimusten yhdistetyssä analyysissa 121 vähintään yhden odeviksibaattiannoksen saaneen potilaan altistuksen keston mediaani oli 102,0 viikkoa. Näistä 121 potilaasta 87 (72 %) potilasta sai odeviksibaattihoitoa ≥ 72 viikkoa.

Viikon 24 kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden seerumin sappihappojen pitoisuudessa todettiin vaste, oli 36 % (N = 112); vaikutus säilyi viikolle 72, jolloin seerumin sappihappipitoisuuden suhteen vasteen saaneiden osuus oli 44 % (N = 85). Kutinapisteet paranivat yhdenmukaisesti 63,5 % viikolla 24 (N = 102) ja 72,3% viikolla 72 (N = 76).

Seerumin sappihappipitoisuuden suhteen vasteen saaneiden osuus viikolla 72 olivat PFIC1-potilaiden osalta 25 % (7/28 potilasta), PFIC2-potilaiden osalta 49 % (22/45) ja 67 % (8/12) jotakin muuta PFIC-tyyppiä sairastavien potilaiden osalta. Positiivisten kutinan arviointien osuudet 72 viikon aikana olivat samankaltaiset: PFIC1-potilailla (n = 24) hoitoon vastanneiden osuus oli 69 % ja PFIC2-potilailla (n = 43) 70 %. Muita PFIC-tyyppejä (PFIC3, PFIC4, PFIC6 ja episodinen PFIC, n = 9) sairastavien potilaiden alaryhmässä hoitoon vastanneiden osuus oli 91 %.

Yhdistetyssä vaiheen 3 ryhmässä muutokset viikolla 72 lähtötilanteeseen verrattuna olivat seuraavat: ALAT −25,88 (keskihajonta 119,18) yksikköä/l (n = 78), ASAT −9,38 (keskihajonta 69,279) yksikköä/l (N = 79) ja kokonaisbilirubiinipitoisuus −25,65 (keskihajonta 120,708) mikromol/l (1,50 mg/dl) (n = 79). Gammaglutamyylitransferaasipitoisuuksissa oli vaihtelua. Kasvun kehityksessä todettiin johdonmukaista ja merkittävää paranemista pitkäaikaisen odeviksibaattihoidon aikana. Pituuden standardipistemäärä parani −1,26 pisteeseen ja painon standardipistemäärä −0,75 pisteeseen viikolla 72. Pituuden standardipistemäärän keskimääräinen muutos oli 0,44 (keskihajonta 0,705) (n = 76) ja painon standardipistemäärän keskimääräinen muutos oli 0,42 (keskihajonta 0,762) (n = 77).

Poikkeukselliset olosuhteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Odeviksibaatin imeytyminen suun kautta saatuna on erittäin vähäistä; absoluuttisia tietoja biologisesta hyötyosuudesta ihmisillä ei ole saatavilla, ja arvioitu suhteellinen biologinen hyötyosuus on < 1 %. Odeviksibaatin huippupitoisuus plasmassa (Cmax) saavutetaan 1–5 tunnissa. Simuloidut Cmax -arvot pediatrisilla PFIC-potilailla ovat annoksen 40 mikrog/kg/vrk osalta 0,211 ng/ml ja annoksen 120 mikrog/kg/vrk osalta 0,623 ng/ml ja AUC-arvot olivat 2,26 ng × h/ml ja 5,99 ng × h/ml. Odeviksibaatin kertyminen elimistöön on hyvin vähäistä, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

*Ruokailun vaikutus*

Systeeminen altistus odeviksibaatille ei ennakoi tehoa. Annosta ei näin ollen tarvitse muuttaa ruokailun vaikutuksen vuoksi. Runsasrasvaisen aterian (800–1 000 kaloria, ja noin 50 % aterian kaikista kaloreista saadaan rasvasta) samanaikainen antaminen pienensi Cmax-arvoa noin 72 % ja AUC0-24-arvoa noin 62 % verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun odeviksibaattia siroteltiin omenasoseeseen, havaittiin Cmax-arvon pienenevän noin 39 % ja AUC0-24-arvon pienenevän noin 36 % verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun otetaan huomioon farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välisen suhteen puuttuminen ja se, että odeviksibaattikapselin sisältö on siroteltava pienten lasten ruokaan, odeviksibaattia voidaan antaa ruokailun yhteydessä.

Jakautuminen

Odeviksibaatti sitoutuu yli 99 %:sti ihmisen plasman proteiineihin. Keskimääräiseen painoon mukautettu näennäinen jakautumistilavuus (V/F) pediatrisilla potilailla on annostuksen 40 mikrog/kg/vrk osalta 40,3 l/kg ja annostuksen 120 mikrog/kg/vrk osalta 43,7 l/kg.

Biotransformaatio

Odeviksibaatti metaboloituu ihmisessä hyvin vähän.

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä odeviksibaattia annettiin suun kautta 3 000 mikrogramman kerta-annos terveille aikuisille, annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen 82,9 % ja virtsaan 0,002 %. Yli 97 % ulosteeseen erittyneestä radioaktiivisuudesta määritettiin muuttumattomaksi odeviksibaatiksi.

Keskimääräiset ruumiinpainon suhteen normalisoidut näennäiset kokonaispuhdistumat CL/F pediatrisilla potilailla ovat annoksen 40 mikrog/kg/vrk osalta 26,4 l/kg/h ja annoksen 20 mikrog/kg/vrk osalta 23,0 l/kg/h, ja keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Cmax- ja AUC0-t-arvot suurenevat annossidonnaisesti annosten suurenemisen myötä; suhdetta annokseen ei kuitenkaan voida arvioida tarkasti yksilöiden välisen huomattavan, noin 40 %:n vaihtelun vuoksi.

*Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet*

Odeviksibaatin vaikutusmekanismin ja ruoansulatuskanavassa olevan vaikutuskohdan mukaisesti ei ole havaittu systeemisen altistumisen ja kliinisten vaikutusten välistä suhdetta. Ei myöskään voitu määrittää annos-vastesuhdetta tutkitulle annostasolle 10–200 mikrog/kg/vrk ja farmakodynaamisille parametreille C4 ja FGF19.

Erityispotilasryhmät

Odeviksibaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja iän, sukupuolen tai etnisen taustan perusteella.

*Maksan vajaatoiminta*

Valtaosalla PFIC-potilaista oli sairauden vuoksi jonkinasteista maksan vajaatoimintaa. Odeviksibaatin aineenvaihdunta maksassa ei ole tärkeä osa odeviksibaatin eliminoitumista. PFIC1‑ ja PFIC2-tyypin potilaille tehdystä lumekontrolloidusta tutkimuksesta saatujen tietojen analysointi ei osoittanut maksan lievän vajaatoiminnan (Child Pughin luokitus A) kliinisesti merkittävää vaikutusta odeviksibaatin farmakokinetiikkaan. Vaikka pediatrisilla PFIC-potilailla (Child Pughin luokitus B) painoon mukautetut CL/F-arvot olivat pienemmät ja painoon mukautetut V/F-arvot olivat suuremmat kuin terveillä henkilöillä, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kummallakin potilasryhmällä. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), ei ole tutkittu.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisiä tietoja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole, mutta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen odotetaan olevan vähäinen, koska systeeminen altistus on vähäinen eikä odeviksibaattia erity virtsaan.

*In vitro* -tutkimukset

Odeviksibaatti ei *in vitro* -tutkimuksissa estänyt CYP-entsyymejä 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 tai 2D6 kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Sen osoitettiin kuitenkin olevan entsyymin CYP3A4/5 estäjä.

Odeviksibaatti ei estä kuljettajaproteiineja P-gp, rintasyöpäresistenttiä proteiinia (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiineja (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), orgaanisten kationien kuljettajaproteiinia (OCT2), monilääkkeiden ja toksiinien ekstruusion kuljettajaproteiinia (MATE1 tai MATE2-K).

Odeviksibaatti ei ole rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tiineillä Uuden Seelannin valkoisilla kaneilla havaittiin ennenaikaisia synnytyksiä / keskenmenoja kahdella kanilla, jotka saivat odeviksibaattihoitoa sikiön organogeneesin aikana altistuksessa, joka oli ≥ 2.3-kertainen odotettuun kliiniseen altistukseen verrattuna (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa AUC0-24). Emojen painon ja rehun kulutuksen vähenemistä havaittiin kaikissa annosryhmissä (lyhytaikaisesti 1,1-kertaisessa altistuksessa verrattuna aiottuun annostukseen).

Alkaen 1,1-kertaisessa altistuksessa verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa AUC0-24), seitsemällä sikiöllä (1,3 %:lla kaikista odeviksibaatille altistuneista sikiöistä) kaikissa annosryhmissä havaittiin sydämeen ja verisuonistoon liittyviä vikoja (kammion divertikkeli, pieni kammio ja aortan kaaren laajentuma). Tällaisia epämuodostumia ei havaittu, kun odeviksibaattia annettiin tiineille rotille. Kaneilla tehtyjen löydösten vuoksi odeviksibaatin vaikutusta sydän- ja verenkiertoelimistön kehitykseen ei voida sulkea pois.

Odeviksibaatilla ei ollut vaikutusta lisääntymisnopeuteen, hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen tai pre- tai postnataaliseen kehitykseen rotilla tehdyissä tutkimuksissa 133-kertaisessa altistuksessa verrattuna ennakoituu kliiniseen altistukseen (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa AUC0-24), mukaan lukien nuoret eläimet (63-kertainen altistus verrattuna ihmisen odotettuun altistukseen).

Odeviksibaatin erittymisestä eläinten maitoon ei ole riittävästi tietoa.

Odeviksibaatin esiintymistä rintamaidossa ei ole tutkittu eläinkokeissa. Altistuminen osoitettiin imettävien emojen poikasilla pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (3,2–52,1 % imettävien emojen plasman odeviksibaattipitoisuudesta). Näin ollen on mahdollista, että odeviksibaattia esiintyy rintamaidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi Ph.Eur

Kapselin kuori

*Bylvay 200 mikrog ja 600 mikrog kovat kapselit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Bylvay 400 mikrog ja 1200 mikrog kovat kapselit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri

Sellakka

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on peukaloimattomuuden osoittava lapsiturvallinen polypropeenisuljin.

Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

**LIITE II**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

**D. ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä**

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

* **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

* Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
* kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| **Kuvaus** | **Määräaika** |
| --- | --- |
| Sen tutkimiseksi, viivästyttääkö odeviksibaattihoito sapen diversioleikkausta ja/tai maksansiirtoa verrattuna vastaaviin potilaisiin, joilla on hoitamaton PFIC, myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus, joka perustuu tautirekisterin tietoihin vähintään 6 kuukautta vanhoista PFIC-potilaista, ja toimitettava tutkimuksen tulokset sovitun protokollan mukaisesti. | Vuotuiset väliraportit on toimitettava vuotuisten uudelleenarviointien yhteydessä. |

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

1. **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Bylvay 200 µg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI - 200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 400 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Bylvay 400 µg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI - 400 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 600 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Bylvay 600 µg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI - 600 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 1200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 1200 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Bylvay 1 200 µg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI - 1200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 1200 mikrogrammaa kovat kapselit

odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1566/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

1. **PAKKAUSSELOSTE**

**Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit**

**Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit**

**Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit**

**Bylvay 1200 mikrogrammaa kovat kapselit**

odeviksibaatti

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

* Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Bylvay on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Bylvay-valmistetta
3. Miten Bylvay-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bylvay-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bylvay on ja mihin sitä käytetään

Bylvay-valmisteen vaikuttava aine on odeviksibaatti. Odeviksibaatti on lääke, jolla lisätään sappihappojen poistumista elimistöstä. Sappihappoja on sapeksi nimitetyssä ruoansulatusnesteessä, jota maksa tuottaa ja jota erittyy suolistoon. Odeviksibaatti estää mekanismin, jonka avulla sappihapot normaalisti imeytyvät takaisin suolistosta sen jälkeen, kun ne ovat tehneet tehtävänsä. Näin ne voivat poistua elimistöstä ulosteen mukana.

Bylvayt-valmistetta käytetään progressiivisen familiaalisen intrahepaattisen kolestaasin (PFIC) hoitoon kuuden kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille potilaille. PFIC on sappihappojen kertymisestä aiheutuva maksasairaus (kolestaasi), joka pahenee ajan myötä ja johon usein liittyy voimakas kutina.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Bylvay-valmistetta

**Älä ota Bylvay-valmistetta**

* jos olet allerginen odeviksibaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Bylvay-valmistetta, jos sinulla on

* diagnosoitu sappisuolojen poistopumpun kuljettajaproteiinin puuttuminen tai toimintahäiriö
* vaikea maksan vajaatoiminta
* mahan tai suoliston liikkuvuuden häiriö tai maksan, sapen ja ohutsuolen välisen sappihappojen kierron heikentyminen lääkkeiden, kirurgisten toimenpiteiden tai muiden sairauksien kuin PFIC:n vuoksi,

koska ne voivat heikentää odeviksibaatin vaikutusta.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee ripulia Bylvay-valmisteen käytön yhteydessä. Ripulista kärsivien potilaiden on suotavaa juoda riittävästi nestettä kuivumisen ehkäisemiseksi.

Maksan toimintakokeissa voi esiintyä kohonneita maksaentsyymiarvoja Bylvay-hoidon aikana. Ennen kuin aloitat Bylvay-hoidon, lääkäri teettää maksan toimintakokeen selvittääkseen, miten hyvin maksasi toimii. Lääkäri seuraa maksan toimintaa säännöllisesti.

Lääkäri voi myös tarkistaa veren A- D- ja E-vitamiinipitoisuuden ja verenvuotoriskiä kuvaavan INR-arvon ennen Bylvay-hoitoa ja sen aikana.

**Lapset**

Bylvay-valmistetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille, koska ei tiedetä, onko lääke turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

**Muut lääkevalmisteet ja Bylvay**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Odeviksibaattihoito voi vaikuttaa rasvaliukoisten vitamiinien, kuten A- D- ja E-vitamiinin, sekä eräiden lääkkeiden imeytymiseen.

**Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Bylvayta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Ei tiedetä, voiko odeviksibaatti kulkeutua rintamaitoon ja vaikuttaa lapseen. Lääkäri auttaa tekemään päätöksen imetyksen lopettamisesta tai Bylvay-hoidosta luopumisesta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja Bylvay-hoidon hyödyt äidille.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

Bylvay-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Bylvay-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta sellaisen asteittain etenevän maksasairauden hoidosta, johon liittyy sapenvirtauksen väheneminen. Hän myös valvoo hoitoa.

Bylvay-valmisteen annos määräytyy potilaan painon mukaan. Lääkäri laskee otettavien kapseleiden asianmukaisen määrän ja vahvuuden.

**Suositeltu annos on**

* 40 mikrogrammaa odeviksibaattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa
* Jos lääkkeen teho ei ole riittävä kolmen kuukauden kuluessa, lääkäri voi lisätä annoksen 120 mikrogrammaan odeviksibaattia yhtä painokiloa kohti (enimmäismäärään saakka, joka on 7200 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa).

Aikuisille ei suositella muunlaista annostusta.

**Antotapa**

Kapselit otetaan kerran vuorokaudessa aamulla ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Kaikki kapselit voidaan joko niellä kokonaisina vesilasillisen kanssa tai ne voidaan avata ja niiden sisältö sirotella ruokaan.

Suuremmat 200 ja 600 mikrogramman kapselit on tarkoitettu avattaviksi ja sisältö siroteltavaksi ruokaan potilaan ikään sopivaan nesteeseen (esim. äidinmaito, äidinmaidonkorvike tai vesi). Ne voidaan myös niellä kokonaisina.

Pienemmät 400 ja 1200 mikrogramman kapselit on tarkoitettu nieltäviksi kokonaisina, mutta ne voidaan myös avata ja sisältö sirotella ruokaan tai potilaan ikään sopivaan nesteeseen.

Yksityiskohtaiset ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisesta ruokaan tai nesteeseen on annettu tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos tilasi ei parane lääkkeen avulla, kun hoito on jatkunut päivittäin 6 kuukauden ajan, lääkäri suosittelee vaihtoehtoista hoitoa.

**Jos otat enemmän Bylvay-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärille, jos epäilet ottaneesi liian suuren annoksen Bylvay-valmistetta.

Mahdollisen yliannostuksen oireita ovat ripuli sekä vatsa- ja suolisto-ongelmat.

**Jos unohdat ottaa Bylvay-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

**Jos lopetat Bylvay-valmisteen oton**

Älä lopeta Bylvayn ottoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa luetellaan mahdolliset haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

* ripuli, mukaan lukien verinen ripuli, pehmeä uloste
* oksentelu
* vatsakipu

**Yleiset** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

* suurentunut maksa

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bylvay-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**Mitä Bylvay sisältää**

* Vaikuttava aine on odeviksibaatti.

Yksi Bylvay 200 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

Yksi Bylvay 400 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

Yksi Bylvay 600 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

Yksi Bylvay 1200  mikrogrammaa kova kapseli sisältää 1200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

* Muut aineet ovat seuraavat:

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Kapselin kuori

*Bylvay 200 mikrogrammaa ja 600 mikrogrammaa kovat kapselit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Bylvay 400 mikrogrammaa ja 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri

Sellakka

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi (E172)

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 0 kapselit (21,7 mm × 7,64 mm), joiden kansiosa on läpikuultamaton norsunluunvalkoinen ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A200”.

Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 3 kapselit (15,9 mm × 5,82 mm), joiden kansiosa on läpikuultamaton oranssi ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A400”.

Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 0 kapselit (21,7 mm × 7,64 mm), joiden kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat norsunluunvalkoiset; mustalla musteella painettu merkintä ”A600”.

Bylvay 1200 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 3 kapselit (15,9 mm × 5,82 mm), joiden kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat oranssit; mustalla musteella painettu merkintä ”A1200”.

Bylvay kovat kapselit on pakattu muovipulloon, jossa on avaamattomuuden osoittava lapsiturvallinen polypropeenisuljin. Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia.

**Myyntiluvan haltija**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Ranska

**Valmistaja**

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

United Kingdom (Northern Ireland)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien/Luxembourg/****Luxemburg**Ipsen NVBelgië/Belgique/BelgienTél/Tel: +32 9 243 96 00 | **Italia**Ipsen SpATel: + 39 02 39 22 41 |
| **България**Swixx Biopharma EOODTeл.: +359 (0)2 4942 480 | **Latvija**Ipsen Pharma representative officeTel: + 371 67622233 |
| **Česká republika**Ipsen Pharma s.r.o Tel: +420 242 481 821 | **Lietuva**Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialasTel: +370 700 33305 |
| **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**Institut Produits Synthèse (IPSEN) ABSverige/Ruotsi/SvíþjóðTlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00 | **Magyarország**IPSEN Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 555 5930 |
| **Deutschland, Österreich**Ipsen Pharma GmbHDeutschlandTel: +49 89 2620 432 89 | **Nederland**Ipsen Farmaceutica B.V.Tel: +31 (0) 23 554 1600 |
| **Eesti**Centralpharma Communications OÜTel: +372 60 15 540 | **Polska**Ipsen Poland Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 653 68 00 |
| **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**Ipsen Μονοπρόσωπη EΠΕΕλλάδαΤηλ: +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 SRLTel: + 40 21 231 27 20 |
| **France**Ipsen PharmaTél: +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 zložkaTel: + 420 242 481 821 |
| **Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**Ipsen Pharmaceuticals LimitedTel: +44 (0)1753 62 77 77 |  |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa

tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

**Ohjeet**

Ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisesta ruokaan:

Vaihe 1. Laita kulhoon pieni määrä pehmeää ruokaa (2 ruokalusikallista / 30 ml jogurttia, omenasosetta, banaanisosetta, porkkanasosetta, suklaavanukasta, riisivanukasta tai kaurapuuroa). Ruoan on oltava huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää.

|  |  |
| --- | --- |
| Text, whiteboard  Description automatically generated | Vaihe 2:• Ota kiinni kapselin kummastakin päästä ja kierrä vastakkaisiin suuntiin. |
| A picture containing text  Description automatically generated | Vaihe 3:• Irrota osat toisistaan ja tyhjennä kapselin sisältö pehmeää ruokaa sisältävään kulhoon.• Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee rakeista kokonaan.• Toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli. |
| Text  Description automatically generated | Vaihe 4:• Sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan. |
| • Ota koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.• Juo lasi vettä annoksen ottamisen jälkeen.• Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret. |

Ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisesta iänmukaiseen nesteeseen:

Älä käytä antamiseen tuttipulloa tai nokkamukia, koska rakeet eivät mahdu niiden aukosta. Rakeet eivät liukene nesteeseen.

Ota yhteyttä apteekkiin, jos sinulla ei ole kotona valmisteen antamiseen sopivaa mittaruiskua.

|  |  |
| --- | --- |
| Z | Vaihe 1:• Ota kiinni kapselin kummastakin päästä ja kierrä vastakkaisiin suuntiin.• Irrota osat toisistaan ja tyhjennä kapselin sisältö pieneen kuppiin tai lasiin. Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee rakeista kokonaan. Toista, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli. |
|  | • Lisää 1 teelusikallinen (5 ml) iänmukaista nestettä (esimerkiksi rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai vettä).• Anna rakeiden seisoa nesteessä noin 5 minuutin ajan, jotta ne kostuvat kokonaan (rakeet eivät liukene). |
| 9k= | Vaihe 2:• 5 minuutin kuluttua aseta mittaruiskun kärki kokonaan sekoitusastiaan.• Vedä nesteen ja rakeiden seos ruiskuun vetämällä ruiskun mäntää hitaasti ylös. Tyhjennä ruiskun sisältö takaisin astiaan painamalla mäntä varovasti pohjaan. Tee näin 2–3 kertaa, jotta rakeet sekoittuvat nesteeseen täysin. |
|  | Vaihe 3:• Vedä koko sisältö mittaruiskuun vetämällä ruiskun mäntää ylös. |
| A picture containing text  Description automatically generated | Vaihe 4:• Vie ruiskun kärki lapsen suun etuosaan kielen ja posken väliin ja ruiskuta sitten neste-raeseos lapsen kielen ja posken väliin painamalla mäntää varovasti alas. Älä ruiskuta neste-raeseosta lapsen nieluun, sillä se voi aiheuttaa yökkimistä tai tukehtumisen. |
| • Jos sekoitusastiaan jää neste-raeseosta, toista vaiheita 3 ja 4, kunnes koko annos on annettu.• Anna koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä neste-raeseosta myöhempää käyttöä varten.• Anna lapselle annoksen jälkeen rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai muuta iänmukaista nestettä.• Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret. |