

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden 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 µg kovat kapselit

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

Bylvay 400 µg kovat kapselit

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

Bylvay 600 µg kovat kapselit

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

Bylvay 1200 µg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaatti-seskvihydraattia määrän, joka vastaa 1 200 mikrogrammaa odeviksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Bylvay 200 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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 kapselien vahvuus ja määrä, jotka vastaavat päivittäistä annosta 40 mikrog/kg/vrk.

Taulukko 1: Nimellisannokseen 40 mikrog/kg/vrk tarvittavien Bylvay-kapselien 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 ennakkoidun 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 mikrog -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 ennakoitun 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

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja odeviksibaatin käytöstä potilaille, joilla on keskivaikea tai vakava munuaisten vajaatoiminta tai pitkälle edennyt munuaissairaus, joka edellyttää hemodialyysihoidoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Saatavilla ei ole tietoja PFIC-potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C). 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 tiedä. 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 1 200 mikrogramman kapselit on tarkoitettu nieltäviksi kokonaisina, mutta ne voidaan myös avata ja sirotella niiden sisältö ruokaan tai nesteeseen.

Jos kapseli on määrää 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

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 alatyypin BSEP3), eivät vastaa odeviksibaattihoitoon.

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

Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2). On harkittava ajoittaisia maksan toimintakokeita potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

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).

ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista on todettu odeviksibaattihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakokeita pitää seurata ennen odeviksibaattihoitoa aloitusta sekä hoidon aikana.

Potilaille, joilla on kohonneita pitoisuuksia maksan toimintaa mittaavissa kokeissa, on harkittava tiheämpää seurantaa.

Rasvaliukoisten vitamiinien (A- D- ja E-vitamiini) pitoisuuksien ja INR-arvon arviointia suositellaan kaikille potilaille ennen Bylvay-hoidon aloittamista, ja arvoja on seurattava normaalin kliinisen käytännön mukaisesti.

Odeviksibaattihoito voi vaikuttaa rasvaliukoisten lääkevalmisteiden imeytymiseen (ks. kohta 4.5).

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-entsyymien 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 pediatriassa potilailla. Eroja aikuis- ja lapsipotilaiden välillä ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Bylvay-hoidon aikana.

Raskaus

Odeviksibaatin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai niitä on vain vähän. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Bylvay-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

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

Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai Bylvay-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat 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

Bylvaylla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin ilmoitettu haittavaikutus oli ripuli, josta ilmoitti 7 % potilaista.

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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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	Yleinen	ripuli, vatsakipu ^a , veriripuli, löysä uloste
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	suurentunut ALAT-arvo
	Yleinen	maksan suurentuma, suurentunut ASAT-arvo

^amyös ylävatsakipu

ALAT = alaniiniaminotransferaasi

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset*

Ruoansulatuselimistöön liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 11 %:lla Bylvay-hoitoa saaneita potilaista. Haittavaikutuksina ripuli, vatsakipu ja löysät ulosteet olivat lyhytkestoisia ja jatkuivat useimmissa tapauksissa ≤ 5 päivän ajan. Mediaaniaika haittavaikutusten kestolle ensimmäisestä ilmenemisestä alkaen oli 16 päivää. Kaikki ilmoitukset koskivat lieviä tai keskivaikeita ja muita kuin vakavia haittavaikutuksia. Kahdella potilaalla ilmeni kliinisesti merkittävää ripulia, joka määriteltiin vähintään 21 päivää kestäneeksi ripuliksi ilman muuta etiologiaa ja joka oli vaikea, vaati sairaalahoitoa tai katsottiin lääketieteellisesti merkittäväksi tapahtumaksi tai johon liittyi samanaikainen kuivuminen, joka vaati suun kautta tai suonensisäisesti annettavaa nesteytyshoitoa ja/tai muuta hoitotoimenpidettä (ks. kohta 4.4). Bylvay-hoidon lopettamisesta ripulin vuoksi ilmoitettiin 4 prosentilla potilaista ja keskeyttämisestä 1 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) 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 sykkyräsuolella vähentäen sappihappojen takaisinottoa ja lisäksi 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. Ensimmäinen tutkimus oli 24-viikkoinen, satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkokoe, joka tehtiin 62 potilaalla, joilla oli vahvistettu PFIC1 tai 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. Ensimmäiseen tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli mahdollisuus ilmoittautua toiseen tutkimukseen, joka oli 72 viikon avoin jatkotutkimus. Ensimmäisen tutkimuksen 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 tuloinstrumenttiin. 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.

Ensimmäisessä tutkimuksessa 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] μmol/l) osalta oli samankaltainen odeviksibaatilla hoidetuilla potilailla ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, joilla vastaavat arvot olivat (3,0 [0,143] ja 247,5 [101,1] μmol/l).

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

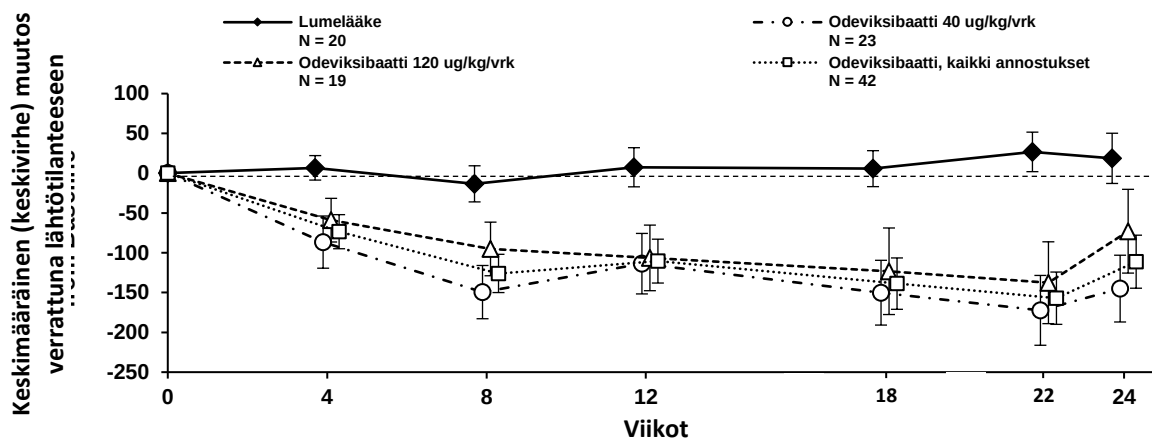
Taulukko 4: Odeviksibaatin ja lumelääkkeen välinen olennaisten tehoa koskevien tulosten vertailu 24 viikon hoitajakson ajalta PFIC-potilailla ensimmäisessä tutkimuksessa

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				
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-arvo ^a		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) ^b		28,23 (9,18) (9,83, 46,64)	21,71 (9,89) (1,87, 41,54)	24,97 (8,24) (8,45, 41,49)

^aCochran-Mantel-Haenszelin testin perusteella stratifioituna PFIC-tyypin mukaan. Annosryhmien p-arvot on korjattu kerrannaisuuden suhteen.

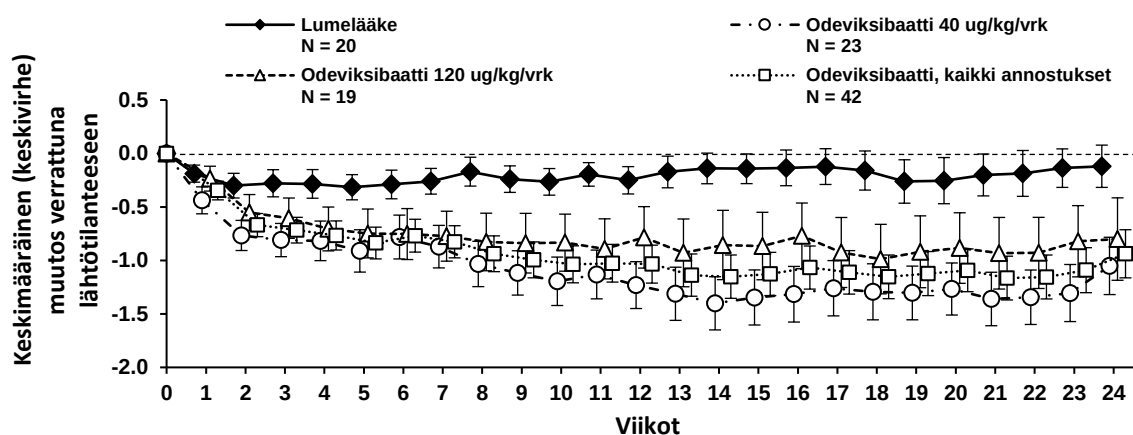
^bPerustuu kovarianssimallin analyysistä saatujen pienimpien neliösummien keskiarvoihin. Kovariaatteina olivat lähtötilanteen päivä- ja yöaikaiset kutinaa koskevat pisteet ja kiinteinä vaikutuksina hoitoryhmä ja jaottelutekijät (PFIC-tyyppi ja ikäluokka).

Kuva 1: Keskimääräinen ($\pm$ keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos seerumin sappihappopitoisuudessa (mikromol/L) lähtötilanteeseen verrattuna



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

Kuva 2: Keskimääräinen ($\pm$ keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos kutinan (raapimisen) vakavuuden pisteytyksessä



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 μ g/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 μ g/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 ensimmäisessä tutkimuksessa

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 (μmol/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, lääkearissa käynti, käyntikohtainen hoidon vuorovaikutus, lähtötilannekohtainen hoidon vuorovaikutus ja jaottelutekijät (PFIC-tyyppi ja ikäluokka).

Toinen tutkimus on väliaikatilanne, joka on saatu sellaisilla PFIC-potilailla tehtävää meneillään olevaa 72 viikon avointa jatkotutkimusta koskevista tiedoista, joita hoidetaan Bylvaylla annostuksella 120 mikrog/kg/vrk. Kaikkiaan 79 potilaalla (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] ja PFIC6 [1 %]), joita hoidettiin annostuksella 120 mikrog/kg/vrk enintään 48 viikon ajan, saatiin pysyvänä vaikutuksena aikaan seerumin sappihappojen väheneminen sekä kutinapisteytyksen ja ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen paraneminen. Kaikkiaan 79 potilaasta 45:ttä arvioitiin 48 viikon odeviksibaattihoidon aikana tai sen jälkeen. Heistä 13:sta oli PFIC1, 30:llä PFIC2, yhdellä PFIC3 ja yhdellä PFIC6; edellä mainittuun jaotteluun perustuen 9, 21, 4, ja 0 potilasta ei ollut saavuttanut 48 viikon hoidon kestoa ja heidän hoitoaan jatkettiin tietojen koontipäivänä. Kaikkiaan seitsemän PFIC2-potilasta oli keskeyttänyt odeviksibaattihoidon, ennen kuin hoito oli kestänyt 48 viikkoa. Pituuden ja painon standardipistemäärien paraneminen on merkinä kasvun nopeutumisesta ja kasvavien lasten mahdollisuudesta kuroa kasvua umpeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Bylvay-valmisteen käytöstä alle 6 kuukauden ikäisillä pediatrisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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 ($C_{\max}$) saavutetaan 1–5 tunnissa. Simuloidut $C_{\max}$ -arvot pediatriassa PFIC-potilailla ovat annoksen 40 µg/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 ennakoivasti 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 $C_{\max}$ -arvoa noin 72 % ja AUC₀₋₂₄-arvoa noin 62 % verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun odeviksibaattia siroteltiin omenasoseeseen, havaittiin $C_{\max}$ -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) pediatriassa 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 pediatriassa 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

$C_{\max}$ - ja AUC_{0-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 erityi 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 entsyymien 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 toksienin 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 lääkettä. 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 AUC_{0-24}). Emojen painon ja rehun kulutuksen vähenemistä havaittiin kaikissa annosryhmissä (lyhytaikaisesti 1,1-kertaisessa altistuksessa verrattuna aiotuun annostukseen).

Alkaen 1,1-kertaisessa altistuksessa verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa AUC_{0-24}), 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 AUC_{0-24}), 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 1 200 mikrog kovat kapselit
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri

Sellakka Ph.Eur
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on peukaloimattomuuden osoittava lapsiturvallinen polypropeenisoljin.
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 [mailto:](#)

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 <http://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 määritetty 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 sovitujen 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

A. 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska<mailto:>

12. MYYNTELUVAN 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 valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTELUVAN 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTELUVAN 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ 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 1 200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit
odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1 200 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ 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 - 1 200 MIKROGRAMMAA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bylvay 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit
odeviksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 1 200 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 näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. 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**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Bylvay 200 mikrogrammaa kovat kapselit
Bylvay 400 mikrogrammaa kovat kapselit
Bylvay 600 mikrogrammaa kovat kapselit
Bylvay 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit
odeviksibaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista 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 Bylvay-hoidon aloittamista lääkäri teettää maksan toimintakokeita selvittääkseen, miten hyvin maksasi toimii. Lääkäri seuraa maksan toimintaa säännöllisesti.

Lääkäri voi suositella veren A- D- ja E-vitamiinin pitoisuuksien ja veren hyytymisarvon (INR) arviointia 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.

Suositteltu 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 1 200 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 Bylvayt-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:llä henkilöllä 10:stä)

- ALAT-maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen

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

- ripuli, mukaan lukien verinen ripuli, pehmeä uloste
- vatsakipu
- suurentunut maksa

- ASAT-maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen

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](#) 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 valolta suojattuna. 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 1 200 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 1 200 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 1 200 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 NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden 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.

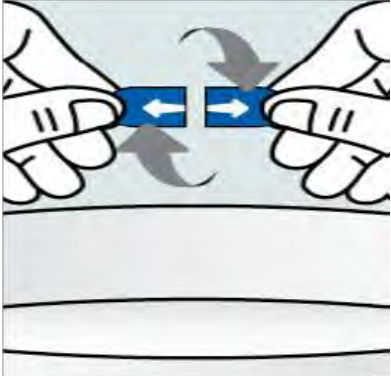
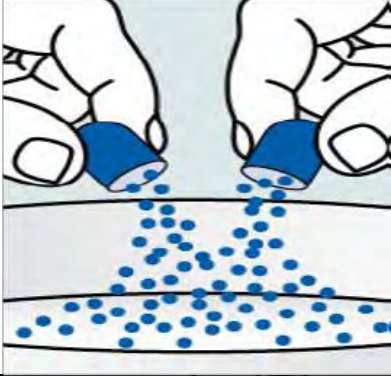
Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>
Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Ohjeet

Ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisestä 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.

	Vaihe 2: • Ota kiinni kapselin kummastakin päästä ja kierrä vastakkaisiin suuntiin.
	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.
	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 valmisteeseen antamiseen sopivaa mittaruiskua.

	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).
	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 mäntää varovasti pohjaan. Tee näin 2–3 kertaa, jotta rakeet sekoittuvat nesteeseen täysin.
	Vaihe 3: • Vedä koko sisältö mittaruiskuun vetämällä ruiskun mäntää ylös.
	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.	