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

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Violetti, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta 9 mm), jonka toisella puolella on kaiverrus ”GS 3JG”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lynavoy on tarkoitettu kolestaattisen kutinan hoitoon aikuispotilaille, joilla on primaarinen biliaarinen kolangiitti (PBC).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lynavoy-valmisteen suositeltu annos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava potilaille, joilla ei voida todeta hoidosta saatavaa hyötyä kolmen kuukauden yhtäjaksoisen päivittäisen lineriksibaattihoidon jälkeen.

Samanaikainen anto sappihappoja sitovien resiinien kanssa

Lynavoy otetaan vähintään 4 tuntia ennen sappihappoja sitovien resiinien ottamista tai 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, se otetaan mahdollisimman pian. Annosta ei saa kuitenkaan kaksinkertaistaa ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneillä potilailla (ks. kohta 5.2). Yli 65-vuotiaista potilaista on saatavilla niukasti tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Lineriksibaattia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tai potilailla, joilla on korkea riski maksan dekompensaatioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Lynavoy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Lynavoy niellään kokonaisena veden kera ja otetaan noin 30 minuuttia ennen ruokaa tai muuta juomaa kuin vettä tai 30 minuuttia ruoan tai muun juoman kuin veden jälkeen. Näin lineriksibaatti ehtii kulkeutua suolistoon ennen sappihappoja (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Transaminaasiarvojen suureneminen

Joillakin lineriksibaattia saaneilla potilailla todettiin kliinisissä tutkimuksissa hoidon aikana ilmennyttä transaminaasiarvojen suurenemista (ks. kohta 4.8). Lähtötilanteen transaminaasiarvot (ALAT- ja ASAT-arvot) määritetään ennen lineriksibaattihoidon aloittamista ja arvoja seurataan PBC-potilaiden hoidon tavanomaisen käytännön mukaisin aikavälein. Jos transaminaasiarvojen suurenemista havaitaan, tihennetty seuranta voi olla tarpeen. Jos arvot pysyvät koholla, mahdolliset riskit on punnittava suhteessa hoidon jatkamisen hyötyihin.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Maksatoiminnan tila on selvitettävä ennen lineriksibaattihoidon aloittamista, mukaan lukien, onko potilaan maksa dekompensaatiossa tai onko potilaalla joskus aiemmin esiintynyt maksan dekompensaatiotapahtuma. Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), ei ole saatavilla tietoja. Lineriksibaatin käyttöä ei suositella näillä potilailla tai potilailla, joilla on korkea riski maksan dekompensaatioon. Jos lineriksibaattia kuitenkin käytetään, potilaan tarkka seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.2. ja 5.2).

Ripuli

Ripulia on ilmoitettu lineriksibaatin käytön yhteydessä hyvin yleisenä haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Jos ripulia ilmenee, potilasta on kehotettava seuraamaan vointiaan kuivumisen varalta. Ripulilääkitys voi olla tarpeen. Jos ripuli pitkittyy, on harkittava lineriksibaattihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Rasvaliukoisten vitamiinien puutos

Rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D-, E- ja K-vitamiinien) pitoisuudet ja INR-arvo määritetään kaikilla potilailla ennen lineriksibaattihoidon aloittamista, minkä jälkeen arvoja seurataan tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti. Mahdollisen vitamiinipuutoksen hoitoon määrätään vitamiinilisä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sappihappoja sitovat resiinit

Samanaikaisesti annettuina sappihappoja sitovat resiinit (kuten kolestyramiini, kolesevelaami ja kolestipoli) voivat sitoutua suolistossa muihin lääkevalmisteisiin, myös lineriksibaattiin, ja saattavat siten heikentää lineriksibaatin tehoa (ks. kohta 5.2). Lynavoy otetaan vähintään 4 tuntia ennen sappihappoja sitovien resiinien ottamista tai 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Ursodeoksikoolihappo (UDCA)

Ursodeoksikoolihappoa (UCDA) voidaan käyttää samanaikaisesti lineriksibaatin kanssa, eikä annosmuutoksia tarvita. Kliinisissä tutkimuksissa UCDA:n samanaikainen anto lineriksibaatin kanssa ei vaikuttanut merkitsevästi UCDA-pitoisuuksiin plasmassa eikä AFOS-pitoisuuksissa havaittu kliinisesti merkittävää suurenemista (ks. kohta 5.2). Kuitenkin UDCA:n ja sen konjugaattien kokonaisplasmaprofiili muuttui merkittävästi samanaikaisen lineriksibaattihoidon myötä. Näiden muutosten kliininen merkitys on tällä hetkellä epäselvä. Potilaita tulee seurata AFOS-pitoisuuksien muutosten varalta hoidon alkuvaiheessa ja sen jälkeen säännöllisesti, noudattaen PBC:n tavanomaista kliinistä hoitosuositusta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lineriksibaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Suun kautta annetun lineriksibaatin systeeminen imeytyminen on ihmisillä erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten myös sikiön lineriksibaattialtistuksen odotetaan olevan hyvin pieni.

Varmuuden vuoksi Lynavoy-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lineriksibaatti ihmisillä äidinmaitoon.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lineriksibaatin erittymistä maitoon, mutta suositeltuja kliinisiä annoksia käytettäessä äidinmaidon vastasyntyneelle aiheuttaman altistuksen odotetaan olevan hyvin pieni (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia imetettävään lapseen ei ole odotettavissa, sillä imettävän naisen systeeminen altistus lineriksibaatille on erittäin pieni.

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

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kliinisesti merkittävillä altistuksilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lynavoy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat ripuli (59 %) ja vatsakipu (23 %).

Haittavaikutustaulukko

Lineriksibaatin haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin turvallisuustietoihin (vaiheen 3 GLISTEN-tutkimuksesta ja vaiheen 2b GLIMMER-tutkimuksesta); tutkimuksissa yhteensä 142 potilasta sai lineriksibaattia 40 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta enintään 24 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Valtaosa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutukset on lueteltu alla (taulukko 1) MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyysluokan mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10) ja yleinen (≥ 1/100, < 1/10).

Taulukko 1. Lynavoy-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Vatsakipu
Tutkimukset	Yleinen	ALAT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ripulia todettiin 59 %:lla lineriksibaattiryhmän potilaista. Hoidon lopetti ripulin takia 4 % lineriksibaattiryhmän potilaista. Ripuli ilmaantui useimmiten 1 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. Valtaosa ripulitapahtumista oli lieviä; vakavia tapahtumia ei esiintynyt. Suurin osa potilaista, joilla esiintyi ripulia, pystyi jatkamaan lineriksibaattihoitoa ilman hoidon keskeytystä, ja useimmilla ripuli parani tutkimuksen aikana. Osalla potilaista ripuli jatkui lineriksibaattihoidon ajan. Osa potilaista sai oireiden hoitoon ripulilääkettä (esim. loperamidia) (ks. kohta 4.4).

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 luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus voi aiheuttaa oireita, jotka johtuvat lääkevalmisteen tunnettujen haittavaikutusten, lähinnä suolistovaikutusten, korostumisesta.

Kun aikuisille, joilla oli PBC:hen liittyvä kolestaattinen kutina, annettiin kliinisissä tutkimuksissa lineriksibaattia enintään 180 mg/vrk (kerta-annoksena ja/tai jaettuna useaan annokseen), maha-suolikanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus suureni annosriippuvaisesti (ks. kohta 4.8).

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Yliannostustapauksessa lineriksibaatin anto on lopetettava ja potilasta on seurattava oireiden ja löydösten varalta. Tarvittaessa aloitetaan yleiset tukihoitotoimet. Hoitoa jatketaan kliinisen tarpeen mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen mahdollisten ohjeiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, muut sappilääkkeet, ATC-koodi: A05AX08

Vaikutusmekanismi

Lineriksibaatti on reversiibeli IBAT-kuljettajaproteiinin (ileal bile acid transporter, sykkyräsuolen sappihappokuljettaja) estäjä, joka vaikuttaa paikallisesti ja imeytyy vain hyvin vähäisissä määrin. Lineriksibaatti vähentää sappihappojen imeytymistä sykkyräsuolesta, jolloin niiden erittyminen ulosteeseen lisääntyy. Lineriksibaatti lievittää kutinaa PBC-potilailla, mahdollisesti vähentämällä kutinan välittäjäaineita, kuten seerumin sappihappoja, lysofosfatidihappoa (LPA) (mitattuna sijaisbiomarkkerin, autotaksiinin, perusteella) ja interleukiini-31:tä (IL-31).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lineriksibaatti pienentää sappihappojen kokonaispitoisuutta seerumissa terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla on PBC:hen liittyvä kolestaattinen kutina. Terveillä vapaaehtoisilla seerumin sappihappopitoisuus pieneni lineriksibaattihoidolla 1 vuorokauden kuluessa lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho

Lineriksibaatin tehoa ja turvallisuutta PBC-potilaiden kolestaattisen kutinan hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, maailmanlaajuisessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (GLISTEN). Potilaat (N = 238) satunnaistettiin saamaan Lynavoy-valmistetta 40 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 119) tai lumelääkettä (N = 119) 24 viikon ajan. Tutkimukseen etänä (täysin hajautettu tutkimuspaikka) osallistuneet 17 potilasta suljettiin pois tehoanalyyseistä (Lynavoy N = 111, lumelääke N = 110). Yksi lumeryhmään satunnaistettu potilas vetäytyi tutkimuksesta ennen hoidon aloitusta.

Tutkimukseen soveltuivat potilaat, joilla oli vahvistettu PBC-diagnoosi ja keskivaikea tai vaikea kutina (Worst Itch Numerical Rating Scale [Worst Itch NRS] -asteikolla arvioituna) satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana. Potilaat, jotka saivat lähtötilanteessa vakaalla annostuksella ursodeoksikoolihappoa, fibraattia, sappihappoja sitovaa resiiniä tai muuta kutinan hoitoon tarkoitettua lääkitystä, soveltuivat tutkimukseen ja saivat jatkaa aiempaa PBC-hoitoa ja/tai kutinan hoitoon tarkoitettua lääkitystä ilman muutoksia koko tutkimuksen ajan. Poissulkukriteerejä olivat maksan dekompensaatio, krooninen virushepatiitti, oireiset sappikivet, aktiivinen sappirakkotulehdus, primaarinen sklerosoiva kolangiitti, alkoholiperäinen maksasairaus, nykyinen maligniteetti, aktiivinen ileiitti, lihavuuden hoitoon tehty ileaalinen ohitus, ihon häiriöt, joihin liittyy kutina, kliinisesti merkittävä ripuli, vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) ja obetikoolihappohoito.

Potilaiden ikäkeskiarvo oli 55,5 vuotta (vaihteluväli 30–80), ja potilaista 95 % oli naisia ja 56 % valkoihoisia. AFOS-arvon keskiarvo lähtötilanteessa oli 234 IU/l (vaihteluväli 46,5–1 102): tutkittavista 24 %:lla arvo oli ≤ 1 x viitealueen yläraja (ULN), 28 %:lla > 1 – < 1,67 x ULN ja 48 %:lla ≥ 1,67 x ULN. Worst Itch NRS -asteikolla arvioidun kutinan vaikeusasteen keskipistemäärä lähtötilanteessa oli 7,4 (keskihajonta 1,5); potilaista 41 %:lla kutina luokiteltiin keskivaikeaksi ja 59 %:lla vaikeaksi. Lähtötilanteessa 97 % potilaista sai ursodeoksikoolihappoa. Lineriksibaattihoitoon satunnaistetuissa potilaista yhteensä 43 % ja lumehoitoon satunnaistetuista potilaista 48 % sai samanaikaisesti fibraattia, selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää, sappihappoja sitovaa resiiniä, gabapentiiniä, antihistamiinia, opiaattiantagonistia, rifampisiinia ja/tai pregabaliinia, jotka voivat vaikuttaa kutinaan.

Worst Itch NRS -pisteet

GLISTEN-tutkimuksessa lineriksibaatin osoitettiin lievittäneen kutinaa lähtötilanteesta merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna 24 hoitoviikon aikana (ensisijainen päätetapahtuma) taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 2. Worst Itch NRS -pistemäärän[a] muutos lähtötilanteesta 24 viikon aikana

	Lynavoy (n = 111)	**Lume (n = 109)**
Monthly Itch Score -pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)[b]	7,35 (1,62)	7,36 (1,44)
Analyysi Monthly Itch Score -pistemäärän muutoksesta lähtötilanteesta 24 viikon aikana[c]		
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n lv)	−2,76 (−3,13; −2,38)	−2,07 (−2,46; −1,69)
Ero lumelääkkeeseen, pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n lv)	−0,68 (−1,14; −0,23) p = 0,003	

lv = luottamusväli

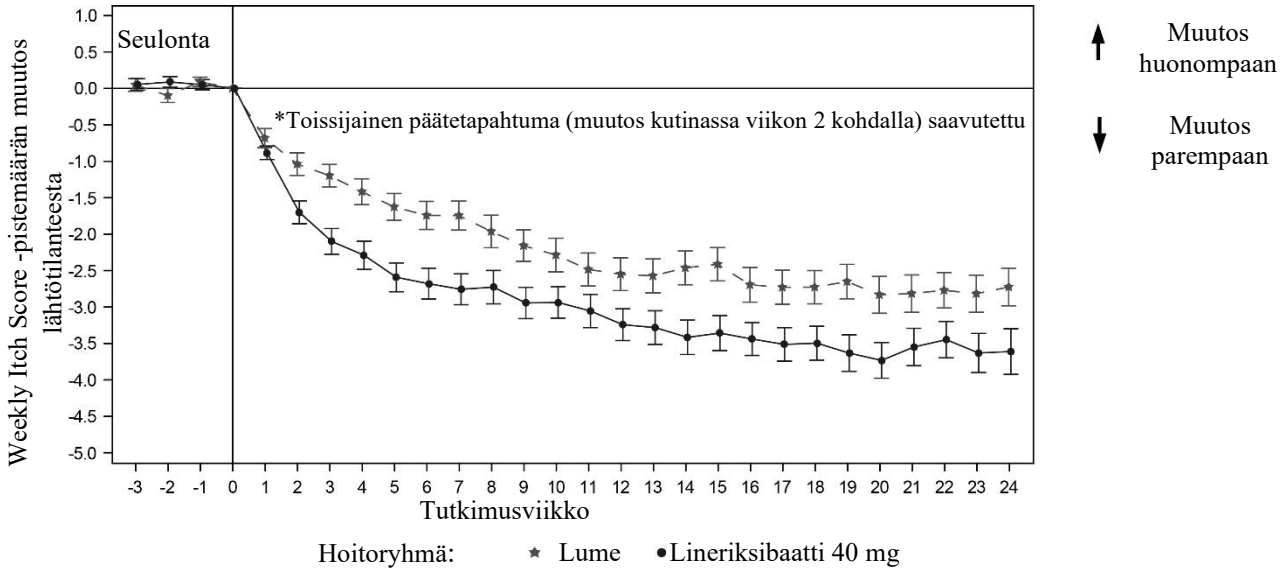
[a] Worst Itch NRS -asteikko 0–10, missä 0 = ei kutinaa ja 10 = pahin mahdollinen kutina.

[b] Lähtötilanteen pistemäärä määritetty kaikilla lumeryhmän potilailla, n = 110.

[c] Perustuu toistomittausten sekamallianalyysin (MMRM) pienimmän neliösumman keskiarvoon, joka koski Monthly Itch Score -pistemäärän muutosta lähtötilanteesta 24 viikon jakson aikana. Analyysin termejä olivat hoito, tutkimuskäynti, hoidon ja tutkimuskäynnin yhdysvaikutus, lähtötilanteen kutina, lähtötilanteen kutinan ja tutkimuskäynnin yhdysvaikutus sekä samanaikaisen kutinalääkityksen käyttö lähtötilanteessa.

Kuvassa 1 on esitetty viikon kutinapistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolle 24. Kutina lievittyi lineriksibaattiryhmässä merkitsevästi lumeryhmään verrattuna viikkoon 2 mennessä Worst Itch NRS (Weekly Itch Score) -pistemäärän perusteella arvioituna (ero, pienimmän neliösumman keskiarvo −0,69 [95 %:n lv −1,06; −0,31], p < 0,001).

Kuva 1. Worst Itch NRS -pistemäärän hoitoryhmäkohtainen keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 24



Kutinan suhteen vasteen saaneet

Lumeryhmään verrattuna suuremmalla osalla lineriksibaattiryhmään satunnaistetuista potilaista saavutettiin kliinisesti merkittävä vaste kutinassa viikon 24 kohdalla, kun vasteen määritelmä oli ≥ 2:n, ≥ 3:n tai ≥ 4 pisteen paranema Worst Itch NRS -pistemäärässä lähtötilanteeseen verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3. Analyysi kutinan suhteen vasteen saaneiden osuuksien erosta viikon 24 kohdalla

Hoitoryhmä	**n**	**Vasteen saaneet, %[a]**	**Korjattu ero lumeeseen (95 %:n lv)[a]**
Vaste: Monthly Itch Score -pistemäärän pienenemä lähtötilanteesta ≥ 2			
Lynavoy 40 mg	111	68 %	6 % (−7 %; 20 %)
Lume	110	62 %	
Vaste: Monthly Itch Score -pistemäärän pienenemä lähtötilanteesta ≥ 3			
Lynavoy 40 mg	111	55 %	13 % (0 %[b]; 27 %)
Lume	110	42 %	
Vaste: Monthly Itch Score -pistemäärän pienenemä lähtötilanteesta ≥ 4			
Lynavoy 40 mg	111	40 %	13 % (0 %[c]; 26 %)
Lume	110	27 %	

[a] Perustuu Cochran–Mantel–Haenszel-testin mukaiseen stratifioituun analyysiin, jossa tulokset korjattiin lähtötilanteen stratifiointitekijöiden (kutinan vaikeusaste lähtötilanteessa ja samanaikainen hoito kolestaattiseen kutinaan) suhteen. Yhdistetyt moni-imputointitulokset.
[b] Ilmoitettu 95 %:n luottamusvälin alaraja on −0,2 % pyöristettynä.
[c] Ilmoitettu 95 %:n luottamusvälin alaraja on −0,4 % pyöristettynä.

Kutinan häiritsevä vaikutus uneen

Lineriksibaattiryhmään satunnaistetuilla potilailla kutinan häiritsevä vaikutus uneen lievittyi merkitsevästi lumeryhmään verrattuna 24 hoitoviikon aikana (lineriksibaatti −2,70 vs. lume −2,16; ero, pienimmän neliösumman keskiarvo −0,54 [95 %:n lv −1,02; −0,06], p =0,027).

Muita kutinan arviointeja

Lähtötilanteessa potilaiden ilmoittaman kutinan vaikeusaste oli lineriksibaattiryhmään ja lumeryhmään satunnaistetuilla potilailla samaa luokkaa. Arviointi perustui potilaan yleisarvioon vaikeusasteesta (Patient Global Impression of Severity, PGI-S) ja koski kuluneiden 7 vuorokauden kutinaa

(asteikko 1–5, missä 1 = ei kutinaa ja 5 = erittäin vaikea kutina). PGI-S-pistemäärä parani lineriksibaattihoidolla 24 viikon aikana enemmän kuin lumelääkettä käytettäessä (muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo −1,17 vs. −0,80; ero, pienimmän neliösumman keskiarvo −0,37 [95 %:n lv −0,55; −0,18]). Viikon 24 kohdalla suurempi osa lineriksibaattiryhmästä (66 %) kuin lumeryhmästä (48 %) ilmoitti vastaukseksi ”ei kutinaa” tai ”lievä kutina”.

Lineriksibaattiryhmään satunnaistetut potilaat ilmoittivat enemmän kutinan lievittymistä 24 viikon aikana kuin lumeryhmään satunnaistetut. Arviointi perustui potilaan yleisarvioon tilanteen muuttumisesta (Patient Global Impression of Change, PGI-C) (asteikko 1–7, missä 1 = lievittynyt erittäin paljon ja 7 = pahentunut erittäin paljon) (pienimmän neliösumman keskiarvo 1,97 vs. 2,51; ero, pienimmän neliösumman keskiarvo −0,53 [95 %:n lv −0,81; −0,25]). Viikon 24 kohdalla suurempi osa lineriksibaattiryhmästä (54 %) kuin lumeryhmästä (36 %) ilmoitti, että kutina oli ”lievittynyt erittäin paljon”, ja suurempi osa lumeryhmästä (26 %) kuin lineriksibaattiryhmästä (3 %) ilmoitti vastaukseksi ”ei muutosta”.

Tehon säilyminen

Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (LLSAT) vaste säilyi viikolle 52 asti valtaosalla tutkittavista, jotka olivat saaneet vasteen 24 viikon lineriksibaattihoidolle: vaste säilyi 72,7 %lla ≥2 pisteen vasteen saaneista, 80,8 %:lla ≥ 3 pisteen vasteen saaneista ja 81,8 %:lla ≥ 4 pisteen vasteen saaneista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lynavoy-valmisteen käytöstä PBC:hen liittyvän kolestaattisen kutinan hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Lineriksibaatti estää IBAT-kuljettajaproteiinia ohutsuolessa, joten aineen pitoisuus plasmassa ei ole merkityksellinen sen kliinisen tehon kannalta. Kun lineriksibaattia annettiin suun kautta kerta-annoksina tai toistuvina annoksina, aineen pitoisuus plasmassa jäi usein kvantifiointirajan (10 pg/ml) alapuolelle.

Imeytyminen

Suun kautta annettu lineriksibaatti imeytyy vain hyvin vähäisissä määrin, ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 0,05 %. Kun lineriksibaattia annetaan toistuvina annoksina annostuksella 40 mg kahdesti vuorokaudessa PBC-potilaille, joilla on kolestaattinen kutina, aineen pitoisuus plasmassa jää usein havaitsemisrajan (10 pg/ml) alapuolelle ja vaihtelee suuresti.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutus lineriksibaatin pitoisuuteen plasmassa ei ole kliinisesti merkittävä. Lineriksibaatin hyvin vähäisen imeytymisen vuoksi farmakokineettiset parametrit vaihtelivat suuresti ruoan vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa. Kun lineriksibaattia annettiin 40 mg suun kautta ruoan kanssa, aineen systeeminen huippupitoisuus (C_{max}) oli pienempi kuin tyhjään mahaan annettaessa (geometrinen pienimmän neliösumman keskiarvojen suhde 0,663 [90 %:n lv 0,443; 0,991]). Vaikka ruoalla ei ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä vaikutuksia lineriksibaattihoitoon, lineriksibaatti on otettava noin 30 minuuttia ennen ruokaa tai muuta juomaa kuin vettä tai 30 minuuttia ruoan tai muun juoman kuin veden jälkeen. Näin lääke ehtii kulkeutua suolistoon ennen sappihappoja (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

In vitro 71,0–76,4 % lineriksibaatista sitoutui plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti leimattua lineriksibaattia on annettu suun kautta, plasmassa ei ole havaittu lineriksibaatin metaboliitteja. Ulosteessa todettiin vähäisiä määriä kolmea oksidatiivista metaboliittia: kunkin metaboliitin osuus radioaktiivisesti leimatusta lineriksibaatista oli merkityksettömän pieni (< 1 %). Tämä osoittaa, että lineriksibaatin metaboloituminen ihmisillä on hyvin vähäistä.

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti leimattua lineriksibaattia annettiin suun kautta, noin 97 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja noin 0,04 % virtsaan. Ulosteeseen erittyneestä radioaktiivisuudesta yli 99 %:n todettiin olevan peräisin muuttumattomasta ja imeytymättömästä lineriksibaatista.

Muut erityisryhmät

Lineriksibaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä painoon, ikään, sukupuoleen tai etniseen taustaan perustuvia eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Lineriksibaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, ei myöskään hemodialyysihoitoa saavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta lineriksibaattialtistukseen, koska lineriksibaatti imeytyy vain vähäisissä määrin ja erittyy virtsaan merkityksettömissä määrin (< 0,04 % suun kautta annetusta annoksesta).

Maksan vajaatoiminta

Maksametabolia ei vaikuta keskeisesti lineriksibaatin eliminaatioon. Farmakokineettisen tutkimuksen osallistujilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), keskimääräinen $AUC_{(0–\infty)}$-arvo oli noin 13 kertaa suurempi ja keskimääräinen C_{max}-arvo 9,4 kertaa suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä vapaaehtoisilla. Aineen vähäisestä imeytymisestä johtuen systeeminen altistus oli kuitenkin erittäin pieni (C_{max} 1 980 pg/ml) ja samaa luokkaa kuin saman annoksen jälkeinen altistus PBC-potilailla (C_{max} 922 pg/ml), kun lineriksibaattia annettiin 40 mg:n annos osallistujille, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Lineriksibaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Sappihappoja sitovat resiinit

Kolestyramiini ja kolesevelaami sitovat lineriksibaattia *in vitro* (sitoutunut osuus 78–95 %), joten resiinit voivat estää lineriksibaatin vaikutusta IBAT-proteiiniin (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

IBAT-proteiinin substraatit

Ursodeoksikoolihappo (UDCA)

Kliinisissä lineriksibaattitutkimuksissa ursodeoksikoolihapon (UDCA) samanaikainen anto lineriksibaatin kanssa ei vaikuttanut UDCA-pitoisuuksiin plasmassa eikä AFOS-pitoisuuksissa havaittu kliinisesti merkittävää suurenemista (ks. kohta 4.5). UDCA:n annokseen suhteutettujen $AUC_{(0–24)}$-arvojen geometristen keskiarvojen suhde oli 0,99 (90 %:n lv 0,83; 1,19) verrattaessa UDCA:n samanaikaista antoa lineriksibaatin kanssa sen antoon lumelääkkeen kanssa. UDCA:n konjugaattien glyko-UDCA:n ja tauro-UDCA:n pitoisuudet kuitenkin pienenivät merkitsevästi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 4.5).

Lineriksibaatin vaikutus CYP450-entsyymeihin ja kuljettajaproteiineihin

In vitro -tutkimuksissa lineriksibaatti ei estänyt CYP-entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 2E1 aktiivisuutta, mutta toimi CYP3A4:n estäjänä. Aineen vähäisestä imeytymisestä johtuen CYP3A4:n estoon perustuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä. Lineriksibaatti ei indusoinut CYP-entsyymejä 1A2, 2B6 tai 3A4.

Lineriksibaatti ei estä seuraavia kuljettajaproteiineja: P-glykoproteiini, rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit (OAT) 1 ja 3, orgaanisten kationien kuljettajaproteiini (OCT) 2 ja MATE (multi drug and toxin extrusion) -proteiinit 1 ja 2-K. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että lineriksibaatti saattaa estää kuljettajaproteiineja OATP1B1 ja OATP1B3. Aineen vähäisestä imeytymisestä johtuen yhteisvaikutukset eivät kuitenkaan ole todennäköisiä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lineriksibaatti ei aiheuttanut kehitystoksisuutta rotalla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, kun rotille annettu annos oli enintään 11-kertainen ja kaniineille annettu annos 4,5-kertainen verrattuna suurimman ihmisille suositellun annoksen AUC-arvoon. Lineriksibaatti ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen eikä varhaiseen alkionkehitykseen rotilla eikä jälkeläisiin tiineyden eikä laktaation aikana, kun emien altistus oli noin 12-kertainen verrattuna suurimman ihmisille suositellun annoksen AUC-arvoon. Lineriksibaattia havaittiin imetettyjen jälkeläisten plasmassa (enintään 15,3 ng/ml).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön valkoinen HDPE-purkki, jossa polypropeenista valmistettu turvasuljin ja polyeteenistä valmistettu induktiokuumasaumattu tiiviste. Purkin sisällä on HDPE-säiliö, jossa on kuivatusaineena piidioksidigeeliä.

Saatavilla olevat pakkauskoot:

- yhden purkin pakkaukset, joissa 28 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia
- monipakkaus, jossa 180 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 60 tabletin purkkeja).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2053/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

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/EC 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).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YHDEN PURKIN PAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
lineriksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Purkissa olevaa kuivatusainesäiliötä ei saa poistaa eikä niellä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/26/2053/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2053/002 60 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynavoy

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

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
lineriksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Purkissa olevaa kuivatusainesäiliötä ei saa poistaa eikä niellä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/26/2053/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2053/002 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2053/003 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

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

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
lineriksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
Monipakkaus: 180 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 60 tabletin purkkeja)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Purkissa olevaa kuivatusainesäiliötä ei saa poistaa eikä niellä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

12. MYYNTILUVAN NUMERO

E EU/1/26/2053/003 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynavoy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
lineriksibaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta; ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Purkissa olevaa kuivatusainesäiliötä ei saa poistaa eikä niellä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2053/003 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynavoy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lynavoy 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
lineriksibaatti

▼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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Lynavoy on ja mihin sitä käytetään

Lynavoy-valmisteen vaikuttava aine on lineriksibaatti.

Lynavoy-valmistetta käytetään kolestaattisen (sapensalpaukseen liittyvän) kutinan hoitoon aikuisille, joilla on primaarinen biliaarinen kolangiitti (PBC). Primaarinen biliaarinen kolangiitti aiheuttaa ajan kuluessa vaurioita maksassa sijaitseviin sappiteihin, minkä seurauksena sappihappoja alkaa kertyä vereen. Sairauteen liittyvän kutinan ajatellaan johtuvan näistä vereen kertyneistä sappihapoista.

Lineriksibaatti vaikuttaa estämällä ohutsuolessa tavattavan IBAT-proteiinin (sykkyräsuolen sappihappokuljettajan) toimintaa. Sappihapot muodostuvat maksassa ja vapautuvat sieltä suolistoon, missä ne osallistuvat ruoansulatukseen. IBAT-proteiinin avulla valtaosa suolistoon vapautuneista sappihapoista imeytyy vereen ja kulkeutuu takaisin maksaan. Estämällä IBAT-proteiinin toimintaa lineriksibaatti lisää sappihappojen poistumista ulosteen mukana. Tämä vähentää sappihappojen kertymistä elimistöön, jolloin kutina lievittyy.

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

Älä ota Lynavoy-valmistetta
- jos olet **allerginen** lineriksibaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

➔ Jos epäilet olevasi **allerginen** jollekin lääkkeen sisältämistä aineista, **tarkista asia lääkäriltä** ennen kuin otat Lynavoy-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lynavoy-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut
- vaikea maksan vajaatoiminta.

Lynavoy-hoidon aikana
- Sinulla voi esiintyä **ripulia**, sillä sitä esiintyy Lynavoy-hoidon yhteydessä hyvin yleisenä haittavaikutuksena (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla ilmenee Lynavoy-hoidon aikana ripulia, joka vaikeuttaa arkitoimista suoriutumista. Mahdollisen ripulin yhteydessä on hyvä juoda riittävästi nesteitä elimistön kuivumisen ehkäisemiseksi.
- Lynavoy voi suurentaa maksaentsyymien (proteiineja) pitoisuuksia veressä. Tämä voi olla merkki maksavaivoista. Lääkäri teettää maksan toiminnan seurantaa varten **verikokeita** ennen Lynavoy-hoidon aloitusta ja säännöllisesti hoidon aikana.
  Ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana saatetaan tutkia myös veren A-, D-, E- ja K-vitamiinipitoisuudet ja INR-arvo, joka kuvaa verenvuotoriskiä.

➔ **Lääkäri kertoo sinulle**, mikäli Lynavoy ei enää ole sopiva valmiste sinulle.

Lapset ja nuoret
Lynavoy-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä lääkkeen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Lynavoy
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, kuten seuraavista:
- **sappihappoja sitovat resiinit** (käytetään vähentämään sappihappojen imeytymistä suolistosta), kuten **kolestyramiini**, **kolesevelaami** ja **kolestipoli**. Nämä lääkkeet saattavat heikentää Lynavoy-hoidon tehoa.

➔ Jos käytät sappihappoa sitovaa resiiniä, ota Lynavoy vähintään **4 tuntia ennen** tämän lääkkeen ottamista tai vähintään **4 tuntia sen jälkeen**.

➔ Kysy tarvittaessa neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

Lynavoy-hoidon aikana voi käyttää **ursodeoksikoolihappoa**. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista

➔ **kysy lääkäriltä** tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lynavoy-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla. Jos tulet raskaaksi Lynavoy-hoidon aikana

➔ **kerro asiasta lääkärille.**

Ei tiedetä, erittyykö Lynavoy-valmisteen vaikuttava aine äidinmaitoon. Lääkäri kertoo, voitko imettää hoidon aikana vai onko sinun keskeytettävä imetys tai hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Lynavoy ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Lynavoy sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lynavoy-valmistetta otetaan

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

Lynavoy-valmisteen **suositeltu annos** on yksi 40 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi tabletti aamuisin ja yksi iltaisin).

Lynavoy-tabletit otetaan suun kautta. Nielaise tabletti kokonaisena veden kera seuraavien ohjeiden mukaisesti.

- Ota Lynavoy **tyhjään mahaan**. Vettä voit kuitenkin juoda tarpeen mukaan milloin tahansa (mutta et muita juomia).
- Odota Lynavoy-valmisteen ottamisen jälkeen **30 minuuttia ennen kuin syöt tai juot** (mitään muuta kuin vettä).

Jos käytät myös sappihappoja sitovaa resiiniä (kuten kolestyramiinia, kolesevelaamia tai kolestipolia)
- ota kyseinen lääke vähintään **4 tuntia ennen** Lynavoy-valmisteen ottamista tai vähintään **4 tuntia sen jälkeen** (ks. myös kohta 2, ”Muut lääkevalmisteet ja Lynavoy”).

Purkissa olevaa kuivatusainesäiliötä **ei saa** poistaa purkista eikä niellä (ks. kohta 6, ”Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)”).

Jos otat enemmän Lynavoy-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat liian monta Lynavoy-tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista. Liian suuren Lynavoy-annoksen todennäköisimmät vaikutukset ovat ripuli ja vatsakipu.

Jos unohdat ottaa Lynavoy-valmistetta
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota unohtunut annos heti kun muistat. Jatka tämän jälkeen tablettien ottamista tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan. Jos et ole varma, miten toimia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos lopetat Lynavoy-valmisteen oton
Jatka Lynavoy-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

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.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- ripuli
- vatsakipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- maksassa muodostuvien entsyymien (proteiinien) pitoisuuksien (ALAT- ja ASAT-arvon) suureneminen, joka todetaan verikokeissa.

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. Lynavoy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna ulkopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkin sisällä on kuivatusainesäiliö. Pidä kuivatusaine purkissa. Tabletit ovat herkkiä kosteudelle. Kuivatusainetta ei saa niellä.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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 Lynavoy sisältää
- Vaikuttava aine on lineriksibaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg lineriksibaattia.

- Muut aineet ovat:

  Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b). Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lisätiedot Lynavoy-tablettien sisältämästä natriummäärästä, ks. kohta 2, ”Lynavoy sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Lynavoy 40 mg tabletit ovat violetteja, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”GS 3JG”.

Lynavoy on pakattu purkkeihin, joissa on turvasuljin. Valmiste on saatavilla 28 ja 60 kalvopäällysteisen tabletin purkeissa sekä monipakkauksissa, joissa on 3 kpl 60 kalvopäällysteisen tabletin purkkeja (180 kalvopäällysteistä tablettia).

Purkin sisällä on muovinen kuivatusainesäiliö tablettien suojaamiseksi kosteudelta. Jätä kuivatusaine purkkiin purkin avaamisen jälkeen. Kuivatusainetta ei saa poistaa purkista eikä niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti
D24 YK11

Valmistaja
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda de Duero
Burgos 09400
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: +420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: +36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland)
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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