

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 200 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 400 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 600 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 1200 mikrograma tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bylvay 200 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 200 mikrograma odeviksibata.

Bylvay 400 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 400 mikrograma odeviksibata.

Bylvay 600 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 600 mikrograma odeviksibata.

Bylvay 1200 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 1200 mikrograma odeviksibata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bylvay 200 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom boje bjelokosti i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A200” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 400 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom narančaste boje i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A400” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 600 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom boje bjelokosti; oznaka „A600” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 1200 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom narančaste boje; oznaka „A1200” otisnuta je u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Bylvay indiciran je za liječenje progresivne obiteljske intrahepatične kolestaze (engl. *progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC)) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju PFIC-a.

Doziranje

Preporučena doza odeviksibata je 40 µg/kg, a primjenjuje se peroralno jedanput dnevno, ujutro. Odeviksibat se može uzimati uz jelo ili natašte.

U Tablici 1. prikazani su jačina i broj kapsula koje treba svakodnevno uzimati, na temelju tjelesne težine, kako bi se postigla doza od 40 µg/kg dnevno.

Tablica 1.: Broj kapsula lijeka Bylvay potrebnih kako bi se postigla nominalna doza od 40 µg/kg dnevno

Tjelesna težina (kg)	Broj kapsula od 200 µg		Broj kapsula od 400 µg
4 do < 7,5	1	ili	nije primjenjivo
7,5 do < 12,5	2	ili	1
12,5 do < 17,5	3	ili	nije primjenjivo
17,5 do < 25,5	4	ili	2
25,5 do < 35,5	6	ili	3
35,5 do < 45,5	8	ili	4
45,5 do < 55,5	10	ili	5
≥ 55,5	12	ili	6

Jačina/broj kapsula ispisani **podebljanim slovima** preporučuju se na temelju predviđene jednostavnosti uzimanja.

Povećanje doze

Nakon započinjanja liječenja odeviksibatom u nekih bolesnika postupno može doći do ublaživanja pruritusa ili sniženja razine žučne kiseline u serumu. Ako nakon 3 mjeseca kontinuirane terapije ne dođe do primjerenog kliničkog odgovora, doza se može povećati do 120 µg/kg dnevno (vidjeti dio 4.4).

U Tablici 2. prikazani su jačina i broj kapsula koje treba svakodnevno primjenjivati, na temelju tjelesne težine, kako bi se postigla doza od 120 µg/kg dnevno, pri čemu najveća dnevna doza iznosi 7200 µg dnevno.

Tablica 2.: Broj kapsula lijeka Bylvay potrebnih kako bi se postigla nominalna doza od 120 µg/kg dnevno

Tjelesna težina (kg)	Broj kapsula od 600 µg		Broj kapsula od 1200 µg
4 do < 7,5	1	ili	nije primjenjivo
7,5 do < 12,5	2	ili	1
12,5 do < 17,5	3	ili	nije primjenjivo
17,5 do < 25,5	4	ili	2
25,5 do < 35,5	6	ili	3
35,5 do < 45,5	8	ili	4
45,5 do < 55,5	10	ili	5
≥ 55,5	12	ili	6

Jačina/broj kapsula ispisani **podebljanim slovima** preporučuju se na temelju predviđene jednostavnosti uzimanja.

U bolesnika za koje se ne može utvrditi korist od liječenja nakon 6 mjeseci kontinuirane svakodnevne terapije odeviksibatom treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze odeviksibata bolesnik mora zaboravljenu dozu uzeti što prije, ali pazeći da ne uzme više od jedne doze na dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni odeviksibata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease* (ESRD)) kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Nisu dostupni podaci za bolesnike koji pate od PFIC-a, a imaju teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh C). Kad se u tih bolesnika primjenjuje odeviksibat, može biti opravdano dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost odeviksibata u djece mlađe od 6 mjeseci još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Bylvay je namijenjen za peroralnu primjenu. Uzima se ujutro, uz jelo ili natašte (vidjeti dio 5.2).

Predviđeno je da se veće kapsule od 200 µg i 600 µg otvore i posipaju po hrani ili tekućini, ali mogu se i progutati cijele.

Predviđeno je da se manje kapsule od 400 µg i 1200 µg progutaju cijele, ali mogu se i otvoriti i posipati po hrani ili tekućini.

Ako se kapsula guta cijela, bolesnika treba uputiti da je uzima ujutro uz čašu vode.

Primjena u kašastoj hrani

Ako će se kapsule otvarati i posipati po kašastoj hrani, bolesnika treba uputiti da postupi na sljedeći način:

- staviti u zdjelicu malu količinu (30 ml/2 žlice) kašaste hrane (jogurta, kaše od jabuka, zobene kaše, zgnječene banane, zgnječene mrkve, pudinga s okusom čokolade ili pudinga od riže). Hrana treba biti sobne temperature ili hladnija.

- držite kapsulu vodoravno na oba kraja, zaokrenite u suprotnim smjerovima i odvojite kako bi se peleti istresli u zdjelicu s kašastom hranom. Kapsule treba lagano lupkati kako biste istresli sve pelete.
- ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak.
- žlicom nježno umiješati istreseni sadržaj kapsule u mekanu hranu.
- neposredno nakon miješanja uzeti čitavu dozu. Ne čuvati smjesu za naknadnu uporabu.
- nakon uzimanja doze popiti čašu vode.
- zbrinuti sve prazne ovojnice kapsule.

Primjena u tekućinama (zahtjeva upotrebu štrcaljke za usta)

Ako će se kapsule otvarati i posipati po tekućinama, njegovatelj treba uputiti da postupi na sljedeći način:

- držite kapsulu vodoravno na oba kraja, zaokrenite u suprotnim smjerovima i odvojite kako bi se peleti istresli u zdjelicu. Kapsule treba lagano lupkati kako biste istresli sve pelete.
- ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak.
- dodati 1 žličicu (5 ml) tekućine primjerenu za dob (npr. majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili voda). Ostavite pelete da odstoje u tekućini približno 5 minuta kako bi se peleti potpuno natopili tekućinom (peleti se neće otopiti).
- nakon 5 minuta, vrh štrcaljke za usta potpuno uronite u zdjelicu. Polako povucite klip štrcaljke prema gore kako biste uvukli mješavinu tekućine/peleta u štrcaljku. Lagano ponovno gurnite klip prema dolje kako biste smjesu tekućine/peleta vratili natrag u zdjelicu. Ponovite ovo 2 do 3 puta kako biste osigurali da se peleti potpuno izmiješaju s tekućinom (peleti se neće otopiti).
- uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku povlačenjem klipa na kraju štrcaljke.
- stavite vrh štrcaljke u prednji dio djetetovih usta između jezika i bočne strane usta, a zatim lagano gurnite klip prema dolje kako biste smjesu tekućine/peleta ubrizgali između djetetovog jezika i bočne strane usta. Nemojte prskati tekućinu/pelete u stražnji dio djetetova grla jer to može uzrokovati nagon na povraćanje ili gušenje.
- ako u zdjelici ostane mješavine peleta/tekućine, ponovite prethodni korak dok se ne primijeni cijela doza. Mješavina se ne smije čuvati za buduću upotrebu.
- nakon uzimanja doze popiti majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili drugu tekućinu primjerenu za dob.
- zbrinite sve prazne ovojnice kapsula.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mehanizam djelovanja odeviksibata zahtijeva očuvanu enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina i prijenos žučnih soli u žučne kanaliće. Stanja, lijekovi ili kirurški postupci koji narušavaju gastrointestinalni motilitet ili enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina, uključujući prijenos žučnih soli u žučne kanaliće, mogu smanjiti djelotvornost odeviksibata. Zbog toga razloga, primjerice, bolesnici s PFIC2 koji uopće nemaju ili imaju manjak funkcije proteina pumpe za izbacivanje žučne soli (engl. *Bile Salt Export Pump* (BSEP)) (npr. bolesnici s BSEP3 podtipom PFIC2) neće odgovoriti na odeviksibat.

Klinički podaci o primjeni odeviksibata kod drugih podtipova PFIC-a osim PFIC1 i PFIC2 ograničeni su ili ne postoje.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je razmotriti periodična ispitivanja funkcije jetre.

Kao česta nuspojava kod uzimanja odeviksibata prijavljen je proljev. Proljev može uzrokovati dehidraciju. Bolesnike treba redovno pratiti kako bi se osigurala primjerena hidracija tijekom epizoda proljeva (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji su primali odeviksibat opažena je povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja i tijekom liječenja odeviksibatom potrebno je u bolesnika pratiti nalaze jetrene funkcije.

Za bolesnike s povišenim vrijednostima rezultata testova funkcije jetre valja razmotriti učestalije praćenje.

Prije započinjanja liječenja lijekom Bylvay za sve se bolesnike preporučuje procjena razina vitamina topivih u masti (vitamina A, D, E) i međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio* (INR)), uz praćenje u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Liječenje odeviksibatom može utjecati na apsorpciju lijekova topivih u masti (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijekova posredovane transporterima

Odeviksibat je supstrat za efluksni transporter P-glikoprotein (P-gp). U odraslih zdravih ispitanika istodobna primjena itakonazola, snažnog inhibitora P-glikoproteina, dovela je do povećanja izloženosti u plazmi pri primjeni jedne doze od 7200 µg odeviksibata za približno 50 do 60 %. To se povećanje ne smatra klinički značajnim. U *in vitro* ispitivanjima nisu utvrđene druge potencijalno značajne interakcije lijekova posredovane transporterima (vidjeti dio 5.2).

Interakcije lijekova posredovane citokromom P450

U *in vitro* ispitivanjima odeviksibat nije pokazao indukciju enzime CYP (vidjeti dio 5.2).

In vitro ispitivanja upućuju na to da je odeviksibat inhibitor enzima CYP3A4/5 (vidjeti dio 5.2).

U odraslih zdravih ispitanika istodobna primjena odeviksibata smanjila je površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve* (AUC)) oralno primijenjenog midazolama (supstrata enzima CYP3A4) za 30 %, a izloženost 1-OH-midazolamu za manje od 20 %, što se ne smatra klinički značajnim.

Nisu provedena ispitivanja interakcije s UDCA-om i rifampicinom.

U ispitivanju interakcija s lipofilnim kombiniranim oralnim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) provedenom u odraslih zdravih žena, istodobna primjena odeviksibata nije utjecala na AUC levonorgestrela te je smanjila AUC etinilestradiola za 17 %, što se ne smatra klinički značajnim. Nisu provedena ispitivanja interakcije s drugim lipofilnim lijekovima, pa se stoga ne može isključiti učinak na apsorpciju drugih lijekova topljivih u mastima.

U kliničkim su ispitivanjima u nekih bolesnika koji su primali odeviksibat zabilježene snižene razine vitamina topivih u masti. Potrebno je pratiti razine vitamina topivih u masti (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u pedijatrijskih bolesnika. Ne očekuju se razlike između odrasle i pedijatrijske populacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme terapije lijekom Bylvay.

Trudnoća

Podaci o primjeni odeviksibata u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena lijeka Bylvay tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se odeviksibat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne postoje dostatni podaci o izlučivanju odeviksibata u mlijeko životinja (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je donijeti odluku ili o prestanku dojenja ili o prestanku terapije/suzdržavanju od terapije lijekom Bylvay uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Bylvay ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava bio je proljev, koji je prijavljen u (7 %) bolesnika.

Tablični popis nuspojava

U tablici je naveden popis nuspojava utvrđenih u kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s PFIC-om u dobi od 4 mjeseca do 25 godina (medijan je iznosio 3 godine i 7 mjeseci).

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3.: Učestalost nuspojava u bolesnika s PFIC-om

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljev, bol u abdomenu ^a , hemoragijski proljev, mekana stolica
Poremećaji funkcije jetre i žuči	Vrlo često	povišene vrijednosti ALT-a
	Često	hepatomegalija povišene vrijednosti AST-a

^aUključuje bol u gornjem dijelu abdomena

ALT = alanin aminotransferaza
AST = aspartat aminotransferaza

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s probavnim sustavom

Nuspojave povezane s probavnim sustavom pojavile su se u 11 % bolesnika koji su primali lijek Bylvay. Proljev, bol u abdomenu i mekana stolica bile su kratkotrajne nuspojave, koje su u većini slučajeva trajale ≤ 5 dana; medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 16 dana. Sve prijavljene nuspojave bile su blage do umjerene i nisu bile ozbiljne. Dva bolesnika doživjela su nuspojavu klinički značajnog proljeva, koji je definiran kao proljev koji traje 21 ili više dana bez druge etiologije, koji je prema intenzitetu težak, zbog kojeg je bila potrebna hospitalizacija ili koji se smatrao važnim medicinskim događajem ili koji se pojavio istodobno s dehidracijom zbog koje je bila potrebna peroralna ili intravenska rehidracija i/ili druga intervencija u smislu liječenja (vidjeti dio 4.4). Privremeni prekid liječenja zbog proljeva prijavljen je u 4 % bolesnika, a trajna obustava primjene lijeka Bylvay zbog proljeva prijavljena je u 1 % slučajeva.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do simptoma koji su posljedica pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka lijeka, a to su uglavnom proljev i gastrointestinalni učinci.

Najveća doza primijenjena u zdravih ispitanika u kliničkim ispitivanjima iznosila je 10 000 μg odeviksibata kao jedna doza, i bila je bez ikakvih štetnih posljedica.

U slučaju predoziranja potrebno je liječiti simptome te uvesti odgovarajuće mjere potpore, sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s djelovanjem na žuč i jetreno tkivo; ostali lijekovi s djelovanjem na žuč, ATK oznaka: A05AX05

Mehanizam djelovanja

Odeviksibat je reverzibilan, potentan, selektivan inhibitor ilealnih transportera žučne kiseline (engl. *ileal bile acid transporter* (IBAT)).

Farmakodinamički učinci

Odeviksibat djeluje lokalno u distalnom ileumu, gdje smanjuje ponovni unos žučnih kiselina i povećava klirens kiselina putem kolona, čime se smanjuje koncentracija žučnih kiselina u serumu. Stupanj smanjenja koncentracija žučnih kiselina u serumu nije u korelaciji sa sistemskom farmakokinetikom.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Bylvay u bolesnika s PFIC-om ocijenjena je u dvama ispitivanjima faze III. Prvo ispitivanje bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u 62 bolesnika s potvrđenom dijagnozom PFIC-a tipa 1 ili tipa 2. Bolesnici su randomizirani 1:1:1 u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala 40 ili 120 µg/kg odeviksibata dnevno i stratificirani su prema tipu PFIC-a (1 ili 2) i dobi (od 6 mjeseci do 5 godina, od 6 do 12 godina i od 13 do ≤ 18 godina). Bolesnici s patološkim varijacijama gena ABCB11, koje su prediktivne za potpunu odsutnost proteina BSEP, te bolesnici čije su vrijednosti ALT-a bile veće od $10 \times \text{GGN}$ (gornja granica normale) ili čije su vrijednosti bilirubina bile veće od $10 \times \text{GGN}$ bili su isključeni. Pritom je 13 % bolesnika prethodno bilo podvrgnuto operaciji bilijarne diverzije. Bolesnici koji su dovršili prvo ispitivanje mogli su biti uključeni u drugo ispitivanje, 72-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja. Primarna mjera ishoda u prvom ispitivanju bio je udio bolesnika kod kojih je zabilježeno smanjenje koncentracija žučne kiseline u serumu natašte od barem 70 % te koji su postigli razinu od ≤ 70 µmol/l u 24. tjednu.

Sekundarna mjera ishoda bio je omjer pozitivnih ocjena pruritusa na razini bolesnika tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja na temelju instrumenta ishoda koji je prijavio promatrač (engl. *observer-reported outcome* (ObsRO)). Pozitivna ocjena pruritusa bio je rezultat od ≤ 1 ili poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost od barem jednog boda. Ocjenjivanja pruritusa provodila su se ujutro i uvečer primjenom ljestvice od pet bodova (0-4). Dodatne sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su promjene do kraja liječenja u odnosu na početnu vrijednost u pogledu parametara rasta, sna (prema instrumentu ObsRO) i ALT-a.

Medijan (raspon) dobi bolesnika u prvom ispitivanju iznosio je 3,2 (0,5 do 15,9) godina; 50 % bolesnika bili su muškarci, a njih 84 % bili su bijelci. Uz to, 27 % bolesnika imalo je PFIC tipa 1, a njih 73 % imalo je PFIC tipa 2. Prije početka liječenja, 81 % bolesnika liječeno je UDCA-om, 66 % rifampicinom, a 89 % bolesnika liječeno je UDCA-om i/ili rifampicinom. Početno oštećenje funkcije jetre prema klasifikaciji Child-Pugh bilo je blago u 66 % i umjereno u 34 % bolesnika. Početni srednji (SD) eGFR iznosio je 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Početne srednje vrijednosti (SD) ALT-a, AST-a i bilirubina iznosile su 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l, odnosno 3,2 (3,57) mg/dl. Početna srednja (SD) ocjena pruritusa (raspon: 0-4) i koncentracije žučnih kiselina u serumu bili su slični u bolesnika liječenih odeviksibatom (2,9 [0,089], odnosno 252,1 [103,0] µmol/l) i u bolesnika koji su primali placebo (3,0 [0,143], odnosno 247,5 [101,1] µmol/l).

U Tablici 4. predstavljeni su rezultati usporedbe ključnih rezultata djelotvornosti između odeviksibata i placeba u prvom ispitivanju. Ti su podaci prikazani grafički tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja na Slici 1. (koncentracije žučnih kiselina u serumu) te Slici 2. (rezultati u pogledu svrbeža).

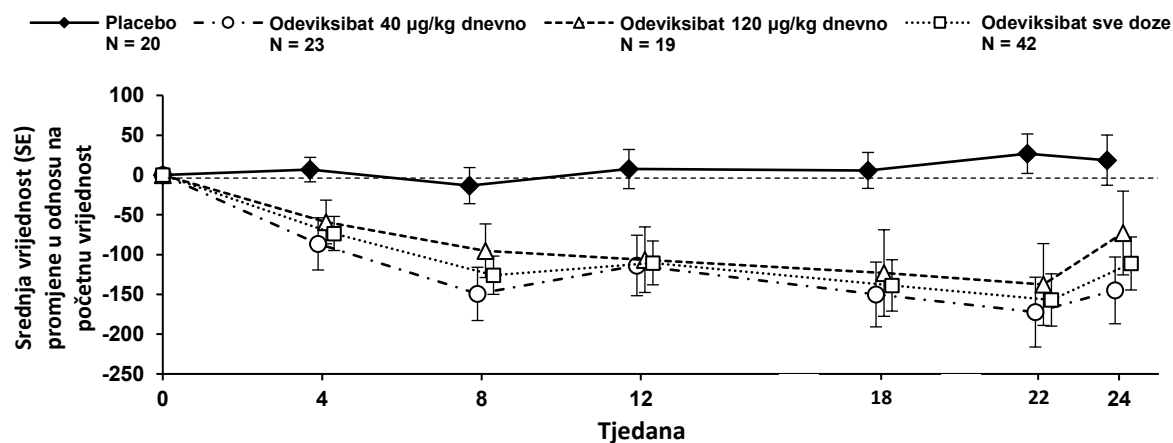
Tablica 4.: Usporedba ključnih mjerila djelotvornosti za odeviksibat u odnosu na placebo tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja u bolesnika s PFIC-om u prvom ispitivanju

Ishod djelotvornosti	Placebo (N = 20)	Odeviksibat		
		40 µg/kg dnevno (N = 23)	120 µg/kg dnevno (N = 19)	Ukupno (N = 42)
Udio bolesnika sa smanjenim koncentracijama žučnih kiselina u serumu na kraju liječenja				
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)
Razlika u udjelu u odnosu na placebo (95 % CI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Jednostrana p- vrijednost ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Udio pozitivnih ocjena pruritusa tijekom razdoblja liječenja				
Udio	28,74	58,31	47,69	53,51
Razlika u udjelu (SE) u odnosu na placebo (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)

^aNa temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog testa stratificiranog po tipu PFIC-a. P-vrijednosti za skupine prema dozi prilagođene su za multiplicitet.

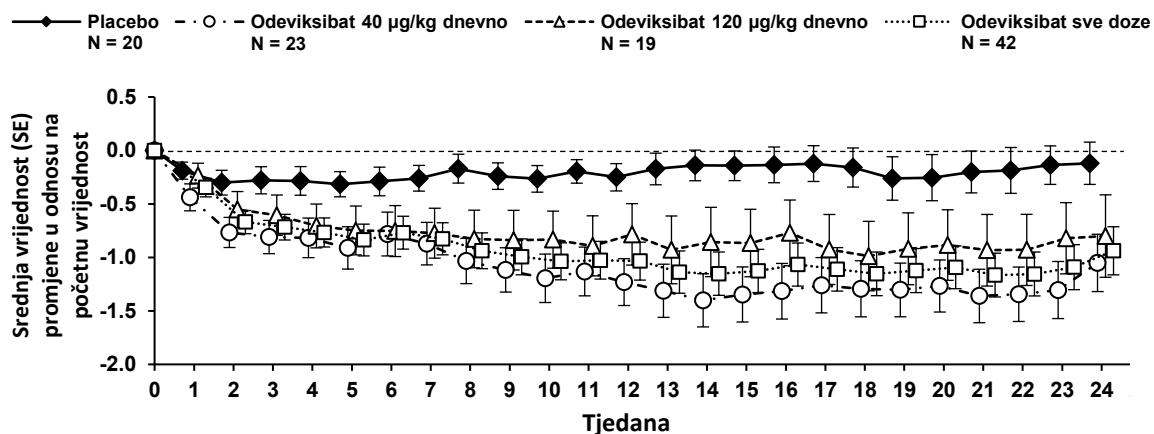
^bNa temelju srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata iz analize modela kovarijance s početnim rezultatima za pruritus tijekom dana i noći kao kovarijatima te skupinom liječenja i čimbenicima stratifikacije (tip PFIC-a i dobna kategorija) kao fiksnim učincima.

Slika 1.: Srednja (±SE) promjena u koncentraciji žučnih kiselina u serumu (µmol/l) tijekom vremena, u odnosu na početnu vrijednost



Broj bolesnika							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg dnevno	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg dnevno	19	19	16	16	11	11	15
Sve doze	42	40	37	36	26	25	32

Slika 2.: Srednja ($\pm$ SE) promjena rezultata procjene težine pruritusa (svrbeža) tijekom vremena, u odnosu na početnu vrijednost



Broj bolesnika

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg dnevno	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg dnevno	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
Sve doze	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

U skladu s rezultatima za smanjenje pruritusa (svrbeža), primjenom odeviksibata smanjio se postotak dana tijekom kojih je bolesnik trebao umirivanje, a bolesnici su rjeđe trebali pomoć kako bi zaspali i zabilježen je manji broj dana kada su morali spavati s njegovateljem. Liječenje odeviksibatom također je dovelo do poboljšanja rezultata testova funkcije jetre u odnosu na početnu vrijednost (Tablica 5). Predstavljen je i učinak odeviksibata na parametre rasta tijekom 24 tjedna.

Tablica 5.: Usporedba rezultata za djelotvornost prema biokemijskim parametrima rasta i jetrenim biokemijskim parametrima za odeviksibat u odnosu na placebo tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja u bolesnika s PFIC-om u prvom ispitivanju

Ishod djelotvornosti	Placebo (N = 20)	Odeviksibat		
		40 µg/kg dnevno (N = 23)	120 µg/kg dnevno (N = 19)	Ukupno (N = 42)
Alanin aminotransferaza (U/l) (srednja vrijednost [SE])				
Početna vrijednost	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Promjena do 24. tjedna	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (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)
Aspartat aminotransferaza (U/l) (srednja vrijednost [SE])				
Početna vrijednost	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Promjena do 24. tjedna	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Ukupni bilirubin (µmol/l) (srednja vrijednost [SE])				
Početna vrijednost	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Promjena do 24. tjedna	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-rezultati za visinu (srednja vrijednost [SE])				
Početna vrijednost	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Promjena do 24. tjedna	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Srednja razlika u odnosu na placebo (95 % CI) ^a		0,32 (0,16) (0,00, 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18, 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05, 0,53)
Z-rezultati za težinu (srednja vrijednost [SE])				
Početna vrijednost	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Promjena do 24. tjedna	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Srednja razlika u odnosu na placebo (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)

^aNa temelju srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata u mješovitom modelu s ponovljenim mjerenjima (eng. *mixed model for repeated measures* (MMRM)) pri čemu je početna vrijednost bila kovarijata, a skupina liječenja, posjet, liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete, liječenje s obzirom na interakciju na početku i stratifikacijski faktori (tip PFIC-a i dobna kategorija) bili su fiksni učinci.

Drugo ispitivanje predstavlja interim skup podataka dobivenih u 72-tjednom otvorenom nastavku ispitivanja, koji još traje, u bolesnika s PFIC-om liječenih lijekom Bylvay u dozi od 120 µg/kg dnevno. Za 79 bolesnika (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] ili PFIC6 [1 %]) liječenih sa 120 µg/kg dnevno do najviše 48 tjedana zabilježen je trajni učinak na smanjenje koncentracija žučnih kiselina u serumu, poboljšanje rezultata za pruritus, kao i za koncentracije ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Na uzorku od 79 bolesnika, za 45 je provedena ocjena u 48. tjednu ili nakon 48 tjedana liječenja odeviksibatom, uključujući 13 bolesnika s PFIC1, 30 bolesnika s PFIC2, 1 bolesnika s PFIC3 i 1 bolesnika s PFIC6; 9 bolesnika s PFIC1, 21 bolesnik s PFIC2, 4 bolesnika s PFIC3 i 0 bolesnika s PFIC6 nije doseglo 48 tjedana liječenja i njihovo je liječenje bilo u tijeku na datum završetka prikupljanja podataka. Ukupno gledajući, za 7 bolesnika s PFIC2 liječenje odeviksibatom prekinuto je prije 48. tjedna liječenja. Poboljšanja z-rezultata za visinu i težinu upućuju na povećanu brzinu rasta i potencijal za nadoknadu rasta u djece koja aktivno rastu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bylvay u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 6 mjeseci; vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija odeviksibata nakon peroralne primjene je minimalna; podaci o apsolutnoj bioraspoloživosti u ljudi nisu dostupni, a procijenjena relativna bioraspoloživost iznosi $< 1\%$. Vršna koncentracija odeviksibata u plazmi ($C_{\max}$) postiže se u roku od 1 do 5 sati. Simulirane vrijednosti $C_{\max}$ u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s PFIC-om za doze od 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ dnevno iznose 0,211 ng/ml, odnosno 0,623 ng/ml, a vrijednosti AUC-a iznose 2,26 ng $\times$ h/ml, odnosno 5,99 ng $\times$ h/ml. Nakon primjene jedne doze dnevno dolazi do minimalnog nakupljanja odeviksibata.

Učinak hrane

Sistemska izloženost odeviksibatu nije prediktor za djelotvornost. Stoga se ne smatra potrebnom prilagodba doze za učinke hrane. Istodobno uzimanje obroka s visokim udjelom masnoća (800 - 1000 kalorija s približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka iz masti) dovelo je do smanjenja vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-24} od približno 72 % i 62 % u usporedbi s primjenom u uvjetima natašte. Kada je odeviksibat posipan po kaši od jabuka, uočena su smanjenja vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-24} od približno 39 % i 36 % u usporedbi s primjenom u uvjetima natašte. Uzimajući u obzir izostanak odnosa PK/PD i potrebu za posipanjem sadržaja kapsule odeviksibata na hranu za mlađu djecu, odeviksibat se može uzimati s hranom.

Distribucija

Odeviksibat se više od 99 % vezuje na proteine ljudske plazme. Srednje vrijednosti prividnog volumena distribucije (V/F) prilagođene za tjelesnu težinu u pedijatrijskoj populaciji za režime doziranja od 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ dnevno iznose 40,3, odnosno 43,7 l/kg.

Biotransformacija

Odeviksibat se minimalno metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Nakon primjene jedne peroralne doze od 3000 μg radioaktivno obilježenog odeviksibata u zdravih odraslih osoba, prosječni postotak primijenjene doze nađen u stolici iznosio je 82,9 % u stolici; manje od 0,002 % izlučeno je u urinu. Utvrđeno je da više od 97 % fekalne radioaktivnosti čini nepromijenjeni odeviksibat.

Srednje vrijednosti prividnog ukupnog klirensa CL/F normaliziranog za tjelesnu težinu u pedijatrijskoj populaciji za dozne režime od 40 i 120 $\mu\text{g/kg}$ dnevno iznose 26,4, odnosno 23,0 l/kg/h, a srednja vrijednost poluvijeka iznosi približno 2,5 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-t} povećavale su se s povećanjem doza na način proporcionalan dozi; međutim, s obzirom na visoku interindividualnu varijabilnost od približno 40 %, proporcionalnost dozi ne može se točno ocijeniti.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U skladu s mehanizmom i mjestom djelovanja odeviksibata u probavnom sustavu, nije uočen nikakav odnos između sistemske izloženosti i kliničkih učinaka. Nadalje, nije utvrđen odnos doze i odgovora za ispitane raspone doze od 10-200 µg/kg dnevno i PD parametre C₄ i FGF19.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetikama odeviksibata s obzirom na dob, spol ili rasu.

Oštećenje funkcije jetre

Većina bolesnika s PFIC-om imala je određeni stupanj oštećenja funkcije jetre zbog bolesti. Jetreni metabolizam odeviksibata nije značajna komponenta u eliminaciji odeviksibata. Analiza podataka iz placebom kontroliranog ispitivanja provedenog u bolesnika s PFIC-om tipa 1 i 2 nije pokazala klinički značajan učinak blagog oštećenja funkcije jetre (Child Pugh A) na farmakokinetiku odeviksibata. Iako su vrijednosti CL/F prilagođene za tjelesnu težinu bile niže, dok su vrijednosti V/F prilagođene za tjelesnu težinu bile više u pedijatrijskih bolesnika s PFIC-om koji imaju oštećenje funkcije jetre Child Pugh B u usporedbi sa zdravim ispitanicima, sigurnosni profil između tih skupina bolesnika bio je usporediv. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne postoje klinički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, ali očekuje se da je učinak oštećenja funkcije bubrega blag s obzirom na nisku sistemska izloženost i činjenicu da se odeviksibat ne izlučuje u urin.

In vitro ispitivanja

U *in vitro* ispitivanjima odeviksibat nije inhibirao enzime CYP: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ili 2D6 pri klinički značajnim koncentracijama, ali pokazalo se da je inhibitor enzima CYP3A4/5.

Odeviksibat ne inhibira transportere P-gp, protein rezistencije raka dojke (BCRP), transporter organskih aniona (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transporter organskih kationa (OCT2) te transporter za izbacivanje više lijekova i toksina (MATE1 ili MATE2-K).

Odeviksibat nije supstrat BCRP-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U gravidnih novozelandskih bijelih kunića uočen je rani porod/pobačaj u dvije ženke koje su primale odeviksibat tijekom razdoblja fetalne organogeneze pri faktoru izloženosti $\geq 2,3$ očekivane kliničke izloženosti (na temelju ukupnih koncentracija odeviksibata u plazmi AUC₀₋₂₄). Smanjenja tjelesne težine majke i unosa hrane uočena su u svim skupinama doza (prolazno pri razinama izloženosti većim 1,1 puta od one pri očekivanoj dozi).

Počevši od razine izloženosti veće za 1,1 puta u odnosu na kliničku izloženost u ljudi (na temelju ukupnog AUC₀₋₂₄ odeviksibata u plazmi), za 7 fetusa (1,3 % svih fetusa izloženih odeviksibatu) u svim skupinama doziranja utvrđeno je da imaju kardiovaskularne mane (odnosno, ventrikularni divertikulum, premala klijetka i prošireni luk aorte). Takve deformacije nisu uočene kada se odeviksibat davao gravidnim štakorima. S obzirom na rezultate ispitivanja na kunićima, ne može se isključiti učinak odeviksibata na kardiovaskularni razvoj.

Odeviksibat nije imao učinak na ispitivanja reproduktivne sposobnosti, plodnosti, razvoja embrija i fetusa ili ispitivanja prenatalnog/postnatalnog razvoja na štakorima pri izloženosti većoj za 133 puta od predviđene kliničke izloženosti (na temelju ukupne koncentracije odeviksibata u plazmi AUC₀₋₂₄), uključujući mlade štakore (izloženosti veća 63 predviđene izloženosti u ljudi).

Ne postoje dostatni podaci o izlučivanju odeviksibata u mlijeko životinja.

U ispitivanjima na životinjama nije se mjerila prisutnost odeviksibata u majčinu mlijeku. Izloženost je dokazana u mladunaca ženki koje su dojile u ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u štakora (3,2 - 52,1 % koncentracije odeviksibata u plazmi ženki koje doje). Stoga je moguće da je odeviksibat prisutan u majčinu mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza Ph.Eur

Ovojnica kapsule

Bylvay 200 µg i 600 µg tvrde kapsule

Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Žuti željezov oksid (E172)

Bylvay 400 µg i 1200 µg tvrde kapsule

Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Žuti željezov oksid (E172)
Crveni željezov oksid (E172)

Boja za označivanje

Šelak Ph.Eur
Propilenglikol
Crni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja.

Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1566/001

EU/1/21/1566/002

EU/1/21/1566/003

EU/1/21/1566/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se ispitalo rezultira li liječenje odeviksibatom odgodom kirurške bilijarne diverzije i/ili transplantacije jetre, uz odgovarajuću usporedbu s neliječenim bolesnicima s progresivnom obiteljskom intrahepatičnom kolestazom (PFIC), nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesnika u dobi od 6 mjeseci ili starijih s progresivnom obiteljskom intrahepatičnom kolestazom, u skladu s dogovorenim protokolom.	Godišnja interim izvješća podnose se zajedno s godišnjim ponovnim ocjenama.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 200 MIKROGRAMA****1. NAZIV LIJEKA**

Bylvay 200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Bylvay 200 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI ZA 200 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 400 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 400 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrdna kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Bylvay 400 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI ZA 400 MIKROGRAMA**

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 400 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i doseg djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA ZA 600 MIKROGRAMA**

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 600 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1566/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bylvay 600 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI ZA 600 MIKROGRAMA**

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 600 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA ZA 1200 MIKROGRAMA**

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i doseg djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1566/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bylvay 1200 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI ZA 1200 MIKROGRAMA**

1. NAZIV LIJEKA

Bylvay 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i doseg djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1566/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Bylvay 200 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 400 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 600 mikrograma tvrde kapsule
Bylvay 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći (za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.).

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (vidjeti dio 4.).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bylvay i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bylvay
3. Kako uzimati Bylvay
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bylvay
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bylvay i za što se koristi

Bylvay sadrži djelatnu tvar odeviksibat. Odeviksibat je lijek koji pospješuje uklanjanje iz tijela tvari koje se nazivaju žučnim kiselinama. Žučne kiseline su sastavnice probavne tekućine koja se naziva žuč, a koju stvara jetra i koja se izlučuje u crijeva. Odeviksibat blokira mehanizam koji inače žučne kiseline ponovno apsorbira iz crijeva nakon što su izvršile svoju funkciju. Time se omogućuje njihovo uklanjanje iz tijela putem stolice.

Bylvay se koristi za liječenje progresivne obiteljske intrahepatične kolestaze (PFIC) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci ili starijih. PFIC je bolest jetre uzrokovana nakupljanjem žučnih kiselina (kolestaza), koja se pogoršava tijekom vremena i često je popraćena teškim svrbežom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bylvay

Nemojte uzimati Bylvay

- ako ste alergični na odeviksibat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Bylvay u sljedećim slučajevima:

- ako Vam je dijagnosticiran potpuni nedostatak proteina koji se naziva pumpa za izbacivanje žučne soli ili njegova nedostatna funkcija
- ako imate ozbiljno smanjenu funkciju jetre

- ako imate smanjene probavne kretnje (motilitet) želuca ili crijeva ili smanjenu cirkulaciju žučnih kiselina između jetre, žuči i tankog crijeva zbog lijekova, kirurških zahvata ili drugih bolesti osim PFIC-a
- jer to može smanjiti učinak odeviksibata.

Ako tijekom uzimanja lijeka Bylvay dobijete proljev, obratite se svojem liječniku. Bolesnicima koji imaju proljev preporučuje se da piju dovoljno tekućine kako bi spriječili dehidraciju.

Tijekom uzimanja lijeka Bylvay, mogu se uočiti povećane razine jetrenih enzima u nalazima pretraga jetrene funkcije. Prije nego započnete uzimati lijek Bylvay, Vaš liječnik će pretragama izmjeriti funkciju Vaše jetre kako bi provjerio koliko dobro radi Vaša jetra. Vaš liječnik će provoditi redovite kontrole radi praćenja Vaše jetrene funkcije.

Prije i tijekom liječenja lijekom Bylvay, Vaš liječnik može preporučiti određivanje razina vitamina A, D i E u krvi te vrijednost zgrušavanja krvi koja se naziva INR.

Djeca

Bylvay se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 mjeseci jer nije poznato je li lijek siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Bylvay

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Liječenje odeviksibatom može utjecati na apsorpciju vitamina topivih u masti, kao što su vitamini A, D i E, i nekih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovoga lijeka.

Ne preporučuje se primjena lijeka Bylvay tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Nije poznato može li se odeviksibat izlučiti u majčino mlijeko i utjecati na dijete. Vaš liječnik pomoći će Vam da odlučite trebate li prestati dojit ili izbjegavati liječenje lijekom Bylvay s obzirom na korist dojenja za dijete i korist lijeka Bylvay za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Bylvay ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati Bylvay

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u kontroli uznapredovale bolesti jetre sa smanjenim protokom žuči.

Vaša doza lijeka Bylvay temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Vaš će liječnik izračunati točni broj i jačinu kapsula koje trebate uzimati.

Preporučena doza jest:

- 40 mikrograma odeviksibata po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno.
- Ako lijek ne djeluje dovoljno dobro nakon 3 mjeseca, Vaš liječnik može povećati dozu na 120 mikrograma odeviksibata po kilogramu tjelesne težine (do najviše 7200 mikrograma jedanput dnevno).

Za odrasle se ne preporučuju razlike u dozi.

Način primjene

Uzimajte kapsule jedanput dnevno, ujutro, uz jelo ili natašte.

Sve se kapsule mogu progutati cijele s čašom vode ili otvoriti i posipati po hrani ili u tekućini primjerenoj za dob (npr. majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili voda).

Predviđeno je da se veće kapsule od 200 i 600 mikrograma otvore i posipaju po hrani ili u tekućini primjerenoj za dob, ali mogu se i progutati cijele.

Predviđeno je da se manje kapsule od 400 i 1200 mikrograma progutaju cijele, ali mogu se i otvoriti i posipati po hrani ili u tekućini primjerenoj za dob.

Detaljne upute o tome kako otvoriti kapsule i posipati po hrani ili u tekućini nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Ako lijek ne poboljša Vaše stanje nakon 6 mjeseci neprekidnog svakodnevnog liječenja, Vaš će liječnik preporučiti drugu terapiju.

Ako uzmete više lijeka Bylvay nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Bylvay, obratite se liječniku.

Mogući simptomi predoziranja su proljev, problemi sa želucem i crijevima.

Ako ste zaboravili uzeti Bylvay

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Bylvay

Nemojte prestati uzimati Bylvay bez savjetovanja sa svojim liječnikom

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povišena vrijednost jetrenog enzima alanin aminotransferaze (ALT)

često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- proljev, uključujući proljev s krvavom stolicom, mekana stolica
- bol u abdomenu (trbuhu)
- povećana jetra
- povišena vrijednost jetrenog enzima aspartat aminotransferaze (AST)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bylvay

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Lijekove nikada ne bacajte u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bylvay sadrži

- Djelatna tvar je odeviksibat.
Jedna tvrda kapsula lijeka Bylvay 200 mikrograma sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka Bylvay 400 mikrograma sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka Bylvay 600 mikrograma sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka Bylvay 1200 mikrograma sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

Drugi su sastojci:

- Sadržaj kapsule
Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza

Ovojnica kapsule

Bylvay 200 mikrograma i 600 mikrograma tvrde kapsule

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Žuti željezov oksid (E172)

Bylvay 400 mikrograma i 1200 mikrograma tvrde kapsule

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Žuti željezov oksid (E172)

Crveni željezov oksid (E172)

Boje za označivanje

Šelak

Propilenglikol

Crni željezov oksid (E172)

Izgled lijeka Bylvay i sadržaj pakiranja

Bylvay 200 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom boje bjelokosti i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A200” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 400 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom narančaste boje i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A400” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 600 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom boje bjelokosti; oznaka „A600” otisnuta je u crnoj boji.

Bylvay 1200 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom narančaste boje; oznaka „A1200” otisnuta je u crnoj boji.

Tvrde kapsule Bylvay zapakirane su u plastičnoj bočici s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja. Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

Proizvođač

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/
Luxembourg**
Ipsen NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

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

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

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

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.

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

Tel.: + 36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

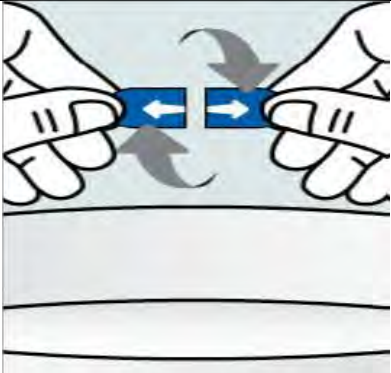
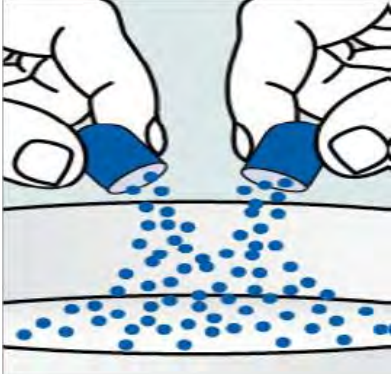
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Upute za uporabu

Upute za otvaranje kapsula i posipanje sadržaja po hrani:

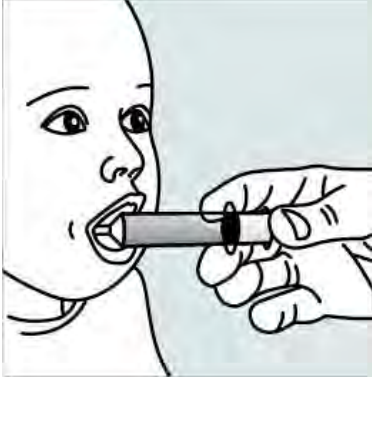
Korak 1. Stavite u zdjelicu malu količinu kašaste hrane (2 žlice/30 ml jogurta, kaše od jabuka, zgnječene banane ili mrkve, pudinga od čokolade, pudinga od riže ili zobene kaše). Hrana treba biti sobne temperature ili hladnija.

	Korak 2: • Držite kapsulu vodoravno na oba kraja i zaokrenite u suprotnim smjerovima.
	Korak 3: • Odvojite ih kako biste sadržaj istresli u zdjelicu s kašastom hranom. • Lagano lupkajte po kapsuli kako biste bili sigurni da su svi peleti istreseni. • Ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak.
	Korak 4: • Žlicom nježno umiješajte sadržaj kapsule u mekanu hranu.
• Neposredno nakon miješanja uzmite čitavu dozu. Nemojte čuvati smjesu za naknadnu uporabu. • Nakon uzimanja doze popijte čašu vode. • Zbrinite prazne ovojnice kapsula.	

Upute za otvaranje kapsula i posipanje sadržaja po tekućini primjerenoj za dob:

Nemojte primjenivati s bočicom ili bočicama sa slamkom („sippy cup”) jer peleti neće proći kroz otvor. Peleti se neće otopiti u tekućinama.

Obratite se svojoj ljekarni ako nemate odgovarajuću štrcaljku za usta za primjenu kod kuće.

	Korak 1: • Držite kapsulu vodoravno na oba kraja i zaokrenite u suprotnim smjerovima. • Odvojite ih kako bi se peleti istresli u zdjelicu ili čašu. Lagano lupkajte po kapsuli kako biste bili sigurni da su svi peleti istreseni. Ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak. • Dodajte 1 žličicu (5 ml) tekućine primjerene dobi (npr. majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili voda). • Ostavite pelete da odstoje u tekućini približno 5 minuta kako bi se peleti potpuno natopili tekućinom (peleti se neće otopiti).
	Korak 2: • Nakon 5 minuta, vrh štrcaljke za usta potpuno uronite u zdjelicu. • Polako povucite klip štrcaljke prema gore kako biste uvukli mješavinu tekućine/peleta u štrcaljku. Lagano ponovno gurnite klip prema dolje kako biste smjesu tekućine/peleta vratili natrag u zdjelicu. Ponovite ovo 2 do 3 puta kako biste osigurali da se peleti potpuno izmiješaju s tekućinom.
	Korak 3: • Uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku za usta povlačenjem klipa na kraju štrcaljke.
	Korak 4: • Stavite vrh štrcaljke za usta u prednji dio djetetovih usta između jezika i bočne strane usta, a zatim lagano gurnite klip prema dolje kako biste smjesu tekućine/peleta ubrizgali između djetetovog jezika i bočne strane usta. Nemojte prskati tekućinu/pelete u stražnji dio djetetova grla jer to može uzrokovati nagon na povraćanje ili gušenje. • Ako u zdjelici ostane mješavine peleta/tekućine, ponovite Korak 3 i Korak 4 dok se ne primijeni cijela doza.
• Neposredno nakon miješanja uzmite čitavu dozu. Nemojte čuvati mješavinu tekućine/peleta za buduću upotrebu. • Nakon uzimanja doze dajte majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili drugu tekućinu primjerenu za dob. • Zbrinite prazne ovojnice kapsula.	