|  |
| --- |
| Þetta skjal inniheldur samþykktar lyfjaupplýsingar fyrir Bylvay, þar sem breytingar frá fyrra ferli sem hafa áhrif á lyfjaupplýsingarnar (PSUSA/00010949/202401) eru auðkenndar.Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay> |

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**1.** **HEITI LYFS**

Bylvay 200 míkrógramma hörð hylki

Bylvay 400 míkrógramma hörð hylki

Bylvay 600 míkrógramma hörð hylki

Bylvay 1.200 míkrógramma hörð hylki

**2. INNIHALDSLÝSING**

Bylvay 200 míkróg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 200 míkrógrömmum af odevixibati

Bylvay 400 míkróg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 400 míkrógrömmum af odevixibati

Bylvay 600 míkróg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 600 míkrógrömmum af odevixibati

Bylvay 1.200 míkróg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 1.200 míkrógrömmum af odevixibati

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Hart hylki

Bylvay 200 míkróg hörð hylki

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A200“ með svörtu bleki.

Bylvay 400 míkróg hörð hylki

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A400“ með svörtu bleki.

Bylvay 600 míkróg hörð hylki

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og bol, með áletruðu „A600“ með svörtu bleki.

Bylvay 1.200 míkróg hörð hylki

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og bol, með áletruðu „A1200“ með svörtu bleki.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Bylvay er ætlað til meðferðar við ágengri ættgengri innanlifrargallstíflu (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Læknar með reynslu af meðferð við PFIC skulu hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af odevixibati er 40 míkróg/kg til inntöku einu sinni á dag, að morgni. Odevixibat má taka með eða án matar.

Tafla 1 sýnir þann styrkleika og fjölda hylkja sem gefa á daglega á grundvelli líkamsþyngdar til að ná fram skammti sem er u.þ.b. 40 míkróg/kg/dag.

**Tafla 1: Fjöldi Bylvay hylkja sem þarf til að ná fram tilgreinda skammtinum 40 míkróg/kg/dag**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Líkamsþyngd (kg)** | **Fjöldi 200 míkróg hylkja** |  | **Fjöldi 400 míkróg hylkja** |
| 4 til < 7,5 | **1** | eða | Á ekki við |
| 7,5 til < 12,5 | **2** | eða | 1 |
| 12,5 til < 17,5 | **3** | eða | Á ekki við |
| 17,5 til < 25,5 | **4** | eða | 2 |
| 25,5 til < 35,5 | 6 | eða | **3** |
| 35,5 til < 45,5 | 8 | eða | **4** |
| 45,5 til < 55,5 | 10 | eða | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | eða | **6** |

Til einföldunar á lyfjagjöf er ráðlagt að gefa þann styrkleika/fjölda hylkja sem er **feitletraður**.

*Skammtaaukning*

Hjá sumum sjúklingum getur smám saman dregið úr kláða og gallsýruþéttni í sermi lækkað eftir að meðferð með odevixibati er hafin. Ef ekki hefur náðst fullnægjandi klínísk svörun eftir 3 mánaða samfellda meðferð, má auka skammtinn í 120 míkróg/kg/dag (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 sýnir þann styrkleika og fjölda hylkja sem gefa á daglega á grundvelli líkamsþyngdar til að ná fram skammti sem er u.þ.b. 120 míkróg/kg/dag, með dagskammti sem er að hámarki 7.200 míkróg á dag.

**Tafla 2: Fjöldi Bylvay hylkja sem þarf til að ná fram tilgreinda skammtinum 120 míkróg/kg/dag**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Líkamsþyngd (kg)** | **Fjöldi 600 míkróg hylkja** |  | **Fjöldi 1.200 míkróg hylkja** |
| 4 til < 7,5 | **1** | eða | Á ekki við |
| 7,5 til < 12,5 | **2** | eða | 1 |
| 12,5 til < 17,5 | **3** | eða | Á ekki við |
| 17,5 til < 25,5 | **4** | eða | 2 |
| 25,5 til < 35,5 | 6 | eða | **3** |
| 35,5 til < 45,5 | 8 | eða | **4** |
| 45,5 til < 55,5 | 10 | eða | **5** |
| ≥ 55,5 | 12 | eða | **6** |

Til einföldunar á lyfjagjöf er ráðlagt er að gefa þann styrkleika/fjölda hylkja sem er **feitletraður**.

Íhuga skal aðra meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt fram á neinn ávinning af meðferðinni eftir að hafa fengið samfellda meðferð með odevixibati daglega í 6 mánuði.

*Skammtar sem falla úr*

Ef gleymist að taka skammt af odevixibati, skal sjúklingurinn taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er án þess að taka meira en einn skammt á dag.

*Sérstakir hópar*

*Skert nýrnastarfsemi*

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun odevixibats hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem þarfnast blóðskilunar (sjá kafla 5.2). Vegna þess að útskilnaður um nýru er hverfandi er þó ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

*Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1 og 5.2). Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á notkun odevixibats hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh C). Vegna þess að frásog er mjög lítið er ekki þörf á aðlögun skammta, en nauðsynlegt getur verið að fylgjast náið með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana við gjöf odevixibats (sjá kafla 4.4).

*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun odevixibats hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Bylvay er til inntöku. Lyfið á að taka með eða án matar, að morgni (sjá kafla 5.2).

Opna á stærri 200 míkróg og 600 míkróg hylkin og strá innihaldi þeirra yfir mat eða í vökva, en þau má einnig gleypa í heilu lagi.

Gleypa á minni 400 míkróg og 1.200 míkróg hylkin í heilu lagi, en þau má einnig opna og strá innihaldinu yfir matinn eða í vökva.

Ef gleypa á hylkið í heilu lagi, skal leiðbeina sjúklingnum um að taka það inn með vatnsglasi að morgni.

*Gjöf lyfsins í mjúkum mat*

* Ef opna á hylkin og strá innihaldi þeirra yfir matinn, skal leiðbeina sjúklingnum um að:

setja svolítið magn (30 ml/2 matskeiðar) af mjúkum mat (skyri, jógúrt, eplamauki, hafragraut, bananamauki, gulrótarmauki, súkkulaðibúðingi eða hrísgrjónabúðingi) í skál. Maturinn á að vera við eða undir stofuhita.

* halda í báða enda hylkisins þannig að það liggi lárétt, snúa í gagnstæðar áttir og toga það í sundur til að tæma perlurnar ofan í skálina með mjúka matnum. Banka varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út.
* endurtaka fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
* blanda perlunum varlega saman við mjúka matinn með skeið.
* gefa allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar.
* drekka glas af vatni eftir að skammturinn hefur verið tekinn.
* farga öllum tómum hylkisskeljum.

*Gjöf lyfsins í vökva (nota þarf munngjafarsprautu)*

Ef opna á hylkin og strá innihaldi þeirra í vökva, skal leiðbeina umönnunaraðilanum um að:

* halda í báða enda hylkisins þannig að það liggi lárétt, snúa í gagnstæðar áttir og toga það í sundur til að tæma perlurnar ofan í lítinn blöndunarbolla. Banka varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út.
* endurtaka fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
* bæta við 1 teskeið (5 ml) af vökva sem hæfir aldri sjúklingsins (til dæmis brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatni). Láta perlurnar liggja í vökvanum í um það bil 5 mínútur þangað til þær eru gegnblautar (perlur leysast ekki upp).

• eftir 5 mínútur, dýfa stút munngjafarsprautunnar að fullu ofan í blöndunarbollann. Draga stimpil sprautunnar hægt upp til að draga vökva/perlublönduna upp í sprautuna. Ýta stimplinum varlega niður aftur til að losa vökvann/perlublönduna aftur ofan í blöndunarbollann. Endurtaka þetta 2 til 3 sinnum til að tryggja að perlurnar hafi blandast vel við vökvann (perlur leysast ekki upp).

* draga allt innihaldið upp í sprautuna með því að toga í stimpilinn á enda sprautunnar.
* setja sprautustútinn fremst í munn barnsins á milli tungunnar og innri hliðar munnsins og þrýsta síðan stimplinum varlega inn til að sprauta vökvanum/perlublöndunni á milli tungu barnsins og innri hliðar munnsins. Ekki má sprauta vökva/perlum aftast í háls barnsins því það gæti valdið því að barnið kúgast eða því svelgist á.
* ef einhver perlu/vökvablanda er eftir í blöndunarbollanum, skal endurtaka fyrra skref þangað til allur skammturinn hefur verið gefinn. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar.
* gefa brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða annan vökva sem hæfir aldri barnsins eftir að skammturinn hefur verið tekinn.
* farga öllum tómum hylkisskeljum.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Lifrar-þarma hringrás

Verkunarháttur odevixibats krefst þess að gallsýruhringrásin í lifur og þörmum og flutningur gallsalta inn í gallgöng séu til staðar. Sjúkdómar, lyf eða skurðaðgerðir sem draga úr hreyfanleika í meltingarvegi eða gallsýruhringrásinni í lifur og þörmum, þ.m.t. flutningi gallsalta inn í gallgöng, geta dregið úr verkun odevixibats. Af þessum sökum munu t.d. sjúklingar með PFIC2 sem hafa enga eða skerta virkni í próteini fyrir útflæðisdælu gallsalta (BSEP) (þ.e. sjúklingar með BSEP3 undirgerð PFIC2) ekki svara meðferð með odevixibati.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um odevixibat fyrir undirgerðir PFIC aðrar en 1 og 2.

Niðurgangur

Tilkynnt hefur verið um niðurgang sem algenga aukaverkun við notkun odevixibats. Niðurgangur getur leitt til vessaþurrðar. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum til að tryggja fullnægjandi vökvun meðan á niðurgangi stendur (sjá kafla 4.8). Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni ef niðurgangur er viðvarandi.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Hækkuð gildi lifrarensíma og gallrauða hafa sést hjá sjúklingum sem fá meðferð með odevixibati. Ráðlagt er að meta niðurstöður lifrarprófa fyrir alla sjúklinga áður en meðferð með odevixibati er hafin og viðhafa eftirlit samkvæmt klínískum venjum. Íhuga á að viðhafa tíðara eftirlit með sjúklingum með hækkuð gildi í lifrarprófum og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Frásog fituleysanlegra vítamína

Mæling á fituleysanlegum vítamínum (A, D, E vítamíni) og INR (international normalised ratio) er ráðlögð hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með odevixibati er hafin, ásamt eftirliti í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur. Ef skortur á fituleysanlegum vítamínum greinist á að ávísa uppbótarmeðferð.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ferjumiðlaðar milliverkanir

Odevixibat er hvarfefni fyrir útstreymisferjuna P-glýkóprótein (P-gp). Hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum jók samtímisgjöf öfluga P-gp hemilsins itrakónazóls útsetningu fyrir stökum 7.200 míkróg skammti af odevixibati um u.þ.b. 50-60%. Þessi hækkun er ekki talin klínískt mikilvæg. Engar aðrar hugsanlega mikilvægar ferjumiðlaðar milliverkanir greindust *in vitro* (sjá kafla 5.2).

Sýtókróm P450-miðlaðar milliverkanir

*In vitro* var odevixibat ekki virkir fyrir CYP ensím (sjá kafla 5.2).

Í *in vitro* rannsóknum var sýnt fram á að odevixibat væri hemill á CYP3A4/5 (sjá kafla 5.2).

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum dró samhliða notkun odevixibats úr flatarmáli undir ferli (AUC) fyrir midazólam til inntöku (CYP3A4 hvarfefni) um 30% og útsetningu fyrir 1-OH-midazólami um minna en 20%, sem er ekki talið klínískt mikilvægt.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við UDCA ([ursodeoxycholic acid](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/u5127?lang=en&region=IS)) og rifampisín.

Í rannsókn á milliverkunum við samsett fitusækið getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihélt etinýlestradíól (0,03 mg) og levónorgestrel (0,15 mg) hjá fullorðnum heilbrigðum konum, hafði samhliða notkun odevixibats engin áhrif á AUC fyrir levónorgestrel og dró úr AUC fyrir etinýlestradíól um 17%, sem er ekki talið klínískt mikilvægt. Rannsóknir á milliverkunum við önnur fitusækin lyf hafa ekki verið gerðar og því er ekki hægt að útiloka áhrif á frásog annarra fituleysanlegra lyfja.

Í klínískum rannsóknum komu fram lækkuð gildi fituleysanlegra vítamína hjá sumum sjúklingum sem fengu odevixibat. Fylgjast skal með gildum fituleysanlegra vítamína (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum. Ekki er búist við neinum mun hjá fullorðnum og börnum.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga aðferð til getnaðarvarnar meðan á meðferð með odevixibati stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun odevixibats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Odevixibat er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort odevixibat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað odevixibats í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir móðurina og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með odevixibati.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlun (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Odevixibat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Algengasta tilkynnta aukaverkunin var niðurgangur (32,2%).

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru væg eða miðlungi alvarleg hækkun gallrauða (24,8%), ALAT (14%) og ASAT (9,1%) í blóði, uppköst (16,5%), magaverkur (11,6%) og minnkuð þéttni D‑vítamíns (11%) og E-vítamíns (5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með PFIC á aldrinum 4 mánaða til 25 ára (miðgildi 3 ára og 7 mánaða).

Aukaverkunum er raðað samkvæmt líffæraflokki með eftirfarandi hætti: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 3: Tíðni aukaverkana hjá PFIC sjúklingum**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA flokkun eftir líffærum** | **Tíðni** | **Aukaverkun**  |
| Meltingarfæri | Mjög algengar | niðurgangura,uppköst,kviðverkurb |
| Lifur og gall | Mjög algengar | hækkað gildi gallrauða í blóði,hækkað gildi ALAT |
| Algengar | lifrarstækkunhækkað gildi ASAT |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar | skortur á D-vítamíni |
| Algengar | skortur á E-vítamíni |

a Byggt á sameinaðri tíðni niðurgangs, blóðugs niðurgangs og linra hægða

bFelur í sér verk í efri hluta kviðar og verk í neðri hluta kviðar

ALAT = alanín amínótransferasi

ASAT = aspartat amínótransferasi

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Aðrar aukaverkanir frá meltingarfærum*

Í klíniskum rannsóknum var niðurgangur algengasta aukaverkun frá meltingarfærum. Aukaverkanirnar niðurgangur, blóðugur niðurgangur og linar hægðir voru skammvinnar og flest tilvikin stóðu yfir í ≤ 5 daga. Flest tilvik niðurgangs voru væg eða miðlungsslæm og ekki alvarleg. Tilkynnt var um að skammtar hefðu verið minnkaðir, að hlé hefði verið gert á meðferð eða að meðferð hefði verið hætt vegna niðurgangs hjá nokkrum sjúklingum sem þurftu meðferð með vökvagjöf í bláæð eða um munn vegna niðurgangs (sjá kafla 4.4).

Aðrar algengar aukaverkanir frá meltingarfærum voru uppköst og kviðverkur (þ.m.t. verkur í efri hluta kviðar og verkur í neðri hluta kviðar), ekkert þeirra tilvika var alvarlegt, öll voru væg eða miðlungsslæm og yfirleitt þurfti ekki að breyta skömmtum.

*Lifur og gall*

Algengustu aukaverkanir á lifur voru hækkanir á gildum gallrauða, ASAT og ALAT í blóði. Meirihluti þessara tilvika voru væg eða miðlungsslæm. Greint var frá hléi á meðferð vegna hækkunar á lifrargildum hjá sjúklingum með PFIC sem fengu meðferð með odevixibati. Flest frávik í gildum ALAT, ASAT og gallrauða voru auk þess af völdum undirliggjandi sjúkdóms, eða af völdum tilfallandi samhliða veirusýkinga eða annarra sýkinga, sem eru algengar í aldurshópi sjúklinganna, og því er ráðlagt að hafa eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4).

*Efnaskipti og næring*

Vegna minnkaðrar losunar gallsýra í þarma og skerts frásogs eru sjúklingar með PFIC í hættu á skorti á fituleysanlegum vítamínum (sjá kafla 4.4). Minnkuð þéttni vítamína sást við langtímameðferð með odevixibati; meirihluti þessara sjúklinga svaraði viðeigandi uppbótarmeðferð með vítamínum. Þessi tilvik voru væg og leiddu ekki til þess að meðferð með odevixibati væri hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Ofskömmtun getur valdið einkennum sem stafa af ýktum lyfhrifum lyfsins, sem eru einkum niðurgangur og áhrif á meltingarveg.

Hámarksskammtur sem gefinn var heilbrigðum einstaklingum í klínískum rannsóknum var stakur 10.000 míkróg skammtur af odevixibati, sem olli engum aukaverkunum.

Í tilviki ofskömmtunar skal veita sjúklingnum einkennameðferð og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, önnur gallyf, ATC-flokkur: A05AX05

Verkunarháttur

Odevixibat er afturkræfur, öflugur, sértækur hemill á ferju fyrir dausgarnargallsýru (ileal bile acid transporter, IBAT).

Lyfhrif

Odevixibat verkar staðbundið í fjærlægri dausgörn (distal ileum) til að draga úr endurupptöku gallsýra og auka úthreinsun gallsýra í gegnum ristilinn, sem dregur úr þéttni gallsýra í sermi. Umfang lækkunar á gallsýrum í sermi er ekki í tengslum við altæk lyfjahvörf.

Verkun

Verkun Bylvay hjá sjúklingum með PFIC var metin í tveimur 3. stigs rannsóknum og 2. stigs rannsókn (A4250-003) sem gerð var til að ákvarða skammta hjá sjúklingum á barnsaldri með gallteppusjúkdóm í lifur, þ.m.t. PFIC. Rannsókn A4250-005 var 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var á 62 sjúklingum með staðfesta greiningu á PFIC af gerð 1 eða gerð 2. Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 til að fá lyfleysu, 40 eða 120 míkróg/kg/dag af odevixibati og var lagskipt samkvæmt PFIC gerð (1 eða 2) og aldri (6 mánaða til 5 ára, 6 til 12 ára og 13 til ≤ 18 ára). Sjúklingar með sjúkleg afbrigði af ABCB11 geninu sem spá fyrir um fullkomna fjarveru BSEP próteinsins og þeir sem voru með ALAT > 10 × efri mörk eðlilegra gilda (ULN) eða gallrauða > 10 × ULN voru útilokaðir. 13% sjúklinga höfðu áður farið í hjáveituaðgerð á gallvegum (biliary diversion). Sjúklingar sem luku rannsókn A4250-005 voru hæfir til að taka þátt í rannsókn A4250-008, 72 vikna opinni framlengingarrannsókn. Alls voru 116 sjúklingar teknir inn í rannsókn A4250-008, þ.m.t. 37 sjúklingar sem fengu odevixibat í rannsókn A4250-005 og 79 sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Greining var framkvæmd á niðurstöðum úr rannsókn A4250-005 og sameinuðum niðurstöðum úr rannsóknum A4250-005 og A4250-008, sem fengnar voru eftir 96 vikna meðferð hjá sjúklingum sem luku meðferð með odevixibati í báðum rannsóknum. Aðalendapunkturinn í rannsóknum A4250-005 og A4250-008 var hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti 70% lækkun á þéttni gallsýru í sermi við fastandi aðstæður eða sem náðu gildinu ≤ 70 µmól/l í viku 24.

Hlutfall sjúklinga sem voru með jákvætt mat á kláða á 24 vikna meðferðartímabilinu samkvæmt niðurstöðu sem athugandi tilkynnti um (ObsRO) var aukaendapunktur. Jákvætt mat á kláða var skor ≤ 1 eða að minnsta kosti 1. stigs framför frá upphafsgildi. Mat á kláða var framkvæmt kvölds og morgna með því að nota 5 stiga kvarða (0-4). Aðrir aukaendapunktar voru meðal annars breytingar frá upphafi til loka meðferðar hvað varðar vöxt, svefnbreytur (samkvæmt ObsRO) og ALAT.

Miðgildi (bil) aldurs sjúklinga í rannsókn A4250-005 var 3,2 (0,5 til 15,9) ár; 50% voru karlkyns og 84% voru hvítir. 27% sjúklinga voru með PFIC af gerð 1 og 73% voru með PFIC af gerð 2. Í upphafi rannsóknarinnar fengu 81% sjúklinga meðferð með UDCA, 66% með rifampisíni og 89% með UDCA og/eða rifampisíni. Skerðing á lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh flokkun var væg hjá 66% og miðlungsmikil hjá 34% sjúklinga. Meðaltal (SD) eGFR í upphafi rannsóknar var 164 (30,6) ml/mín./1,73 m². Meðaltalsgildi (SD) ALAT, ASAT og gallrauða í upphafi rannsóknar var 99 (116,8) ein./l, 101 (69,8) ein./l og 3,2 (3,57) mg/dl, talið upp í sömu röð. Meðaltalsskor (SD) fyrir kláða í upphafi rannsóknar (bil: 0-4) og gildi fyrir gallsýru í sermi voru svipuð hjá sjúklingum sem fengu odevixibat (2,9 [0,089] og 252,1 [103,0] µmól/l, talið upp í sömu röð) og sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,0 [0,143] og 247,5 [101,1] µmól/l, talið upp í sömu röð). Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar við upphaf rannsóknar sameinaðs 3. stigs þýðis voru almennt í samræmi við það sem sást hjá þýðinu í rannsókn A4250-005. 36 sjúklingar (30%) voru með PFIC af gerð 1, 70 sjúklingar (58%) voru með PFIC af gerð 2; 7 sjúklingar (6%) voru með PFIC af gerð 3, 4 sjúklingar (3%) voru með lotubundið PFIC og 2 sjúklingar (2%) voru með hvora gerð; PFIC af gerð 4 og PFIC af gerð 6.

Í töflu 4 má finna niðurstöður úr samanburði á milli odevixibats og lyfleysu hvað varðar lykilniðurstöður fyrir verkun í rannsókn A4250-005. Þessar upplýsingar sem ná yfir 24 vikna meðferðartímabilið eru birtar á myndrænan hátt á mynd 1 (gallsýrur í sermi) og mynd 2 (skor fyrir klór).

**Tafla 4: Samanburður á lykilniðurstöðum fyrir verkun odevixibats samanborið við lyfleysu á 24 vikna meðferðartímabili hjá sjúklingum með PFIC í rannsókn A4250-005**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endapunktur verkunar** | **Lyfleysa****(N=20)** | **Odevixibat** |
| **40 míkróg/kg/dag****(N=23)** | **120 míkróg/kg/dag****(N=19)** | **Samtals****(N=42)** |
| **Hlutfall sjúklinga með lækkun á gallsýrum í sermi í lok meðferðar (svöruðu meðferða)** |
| 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) |
| Mismunur á hlutfalli samanborið við lyfleysu(95% CI) |  | 0,44(0,22, 0,66) | 0,21(0,02, 0,46) | 0,33(0,09, 0,50) |
| Einhliða p-gildib |  | 0,0015 | 0,0174 | 0,0015 |
| **Hlutfall jákvæðs mats á kláða á meðferðartímabilinu** |
| Hlutfall  | 28,74 | 58,31 | 47,69 | 53,51 |
| Mismunur á hlutfalli (SE) samanborið við lyfleysu (95% CI)c |  | 28,23 (9,18)(9,83, 46,64) | 21,71 (9,89)(1,87, 41,54) | 24,97 (8,24)(8,45, 41,49) |

aSvörun við meðferð var skilgreind sem a.m.k. 70% minnkun á þéttni gallsýra í sermi frá upphafi meðferðar eða gildi sem námu ≤70 µmól/l.

bByggt á Cochran Mantel Haenszel prófi sem lagskipt var eftir PFIC gerð. P-gildi fyrir skammtahópana er aðlagað fyrir fjölbreytileika (multiplicity).

cByggt á meðaltali minnstu fervika úr greiningu á samdreifnilíkani með skor fyrir kláða að degi og nóttu í upphafi rannsóknar sem skýribreytur og meðferðarhóp og lagskiptingarþætti (PFIC gerð og aldursflokkur) sem föst áhrif.

**Mynd 1: Meðalbreyting (± SE) frá upphafsgildi á þéttni galls í sermi (µmól/l) yfir tímabil**

**22**

**18**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fjöldi sjúklinga** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Lyfleysa** | **20** |  | **20** |  | **18** |  | **17** |  | **16** |  | **12** | **11** |
| **40 míkróg/kg/dag** | **23** |  | **21** |  | **21** |  | **20** |  | **15** |  | **14** | **17** |
| **120 míkróg/kg/dag** | **19** |  | **19** |  | **16** |  | **16** |  | **11** |  | **11** | **15** |
| **Allir skammtar** | **42** |  | **40** |  | **37** |  | **36** |  | **26** |  | **25** | **32** |

**Mynd 2:** **Meðalbreyting (±SE) frá upphafsgildi á kláða (klóri) yfir tímabil**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fjöldi sjúklinga** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Lyfleysa** | **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 míkróg/kg/dag** | **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 míkróg/kg/dag** | **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** |  |
| **Allir skammtar** | **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** |  |

Odevixibat lækkaði hlutfall daga sem sjúklingurinn þurfti á róun að halda, sjúklingar þurftu sjaldnar hjálp við að sofna og þurftu að sofa hjá umönnunaraðila í færri daga, sem var í samræmi við niðurstöðurnar sem sýndu minni kláða (klór). Meðferð með odevixibat leiddi einnig til framfara frá upphafi rannsóknar hvað varðar niðurstöður úr lifrarprófum (tafla 5). Einnig eru sýnd áhrif odevixibats á vaxtarbreytur á 24 vikum.

**Tafla 5:** **Samanburður á verkunarniðurstöðum fyrir vöxt og lífefnafræðilegar breytur í lifur fyrir odevixibat samanborið við lyfleysu á 24 vikna meðferðartímabili hjá sjúklingum með PFIC í rannsókn A4250-005**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endapunktur verkunar**  | **Lyfleysa****(N=20)**  | **Odevixibat**  |
| **40 míkróg/kg/dag** **(N=23)**  | **120 míkróg/kg/dag** **(N=19)**  | **Samtals** **(N=42)**  |
| **Alanín-amínótransferasi (ein./l) (meðaltal [SE])**  |
| Upphafsgildi  | 76,9 (12,57)  | 127,7 (34,57)  | 89,1 (19,95)  | 110,2 (20,96)  |
| Breyting fram að viku 24  | 3,7 (4,95)  | -27,9 (17,97)  | -25,3 (22,47)  | -26,7 (13,98)  |
| Meðalmunur samanborið við lyfleysu (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-amínótransferasi (ein./l) (meðaltal [SE])**  |
| Upphafsgildi  | 90,2 (11,59)  | 114,2 (17,24)  | 96,0 (16,13)  | 106,0 (11,87)  |
| Breyting fram að viku 24  | 4,7 (5,84)  | -36,7 (12,21)  | -27,0 (19,42)  | -32,1 (11,02)  |
| **Heildargallrauði (µmól/l) (meðaltal [SE])**  |
| Upphafsgildi  | 53,3 (12,97)  | 52,2 (10,13)  | 57,0 (18,05)  | 54,4 (9,75)  |
| Breyting fram að viku 24  | -9,6 (15,16)  | -23,7 (9,23)  | -19,3 (13,62)  | -21,7 (7,92)  |
| **Z-stig fyrir hæð (meðaltal [SE])**  |
| Upphafsgildi  | -2,26 (0,34)  | -1,45 (0,27)  | -2,09 (0,37)  | -1,74 (0,23)  |
| Breyting fram að viku 24  | -0,16 (0,10)  | 0,05 (0,11)  | 0,00 (0,16)  | 0,03 (0,09)  |
| Meðalmunur samanborið við lyfleysu (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-stig fyrir þyngd (meðaltal [SE])**  |
| Upphafsgildi  | -1,52 (0,32)  | -0,74 (0,27)  | ‑1,19 (0,35)  | ‑0,94 (0,21)  |
| Breyting fram að viku 24  | 0,10 (0,10)  | 0,29 (0,11)  | 0,15 (0,12)  | 0,22 (0,08)  |
| Meðalmunur samanborið við lyfleysu (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)  |

aByggt á meðaltali minnstu fervika úr blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (mixed model for repeated measures, MMRM) með upphafsgildi sem skýribreytu og meðferðarhóp, heimsókn, víxlhrif meðferðar eftir heimsókn (treatment-by-visit), víxlhrif meðferðar eftir upphafsgildi (treatment-by-baseline) og lagskiptingarþætti (PFIC gerð og aldursflokk) sem föst áhrif.

Í greiningu á sameinuðum gögnum úr 3. stigs rannsókninni var miðgildi lengdar útsetningar hjá þeim 121 sjúklingi sem hafði fengið a.m.k. einn skammt af odevixibati 102,0 vikur. 87 af 121 sjúklingi (72%) fengu meðferð með odevixibati í ≥72 vikur.

Í viku 24 sýndu 36% sjúklinga svörun varðandi gallsýrur í sermi (N=112); þessi áhrif héldust fram í viku 72, þegar 44% sjúklinga sýndu svörun varðandi gallsýrur í sermi (N=85). Skor fyrir kláða batnaði með samræmdum hætti, um 63,5% í viku 24 (N=102) og um 72,3% í viku 72 (N=76).

Hlutfall sjúklinga með PFIC1 sem sýndu svörun varðandi gallsýrur í sermi í viku 72 var 25% (7 af 28 sjúklingum), 49% (22 af 45 sjúklingum) fyrir sjúklinga með PFIC2 og 67% (8 af 12 sjúklingum) sjúklinga með aðrar gerðir PFIC. Jákvætt mat á kláða hjá einstökum sjúklingum á 72 vikna tímabili var svipað hjá sjúklingum með PFIC1 (n=24) og sjúklingum með PFIC2 (n=43), og var svörunarhlutfall 69% og 70%, í þeirri röð. Í undirhópi sjúklinga með aðrar gerðir PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 og lotubundið PFIC, n=9) sýndu 91% svörun.

Meðalbreyting (SD) frá upphafsgildum ALAT, ASAT og heildargallrauða í viku 72 í sameinuðu þýði úr 3. stigs rannsókninni var ‑25,88 (119,18) ein/l (n=78), ‑9,38 (69,279) ein/l (N=79) og ‑25,65 (120,708) µmól/l (1,50 mg/dl) (n=79), í þeirri röð. Niðurstöður varðandi GGT voru breytilegar. Samræmdur og verulegur bati varðandi vöxt sást meðan á langtímameðferð með odevixibati stóð. Meðaltal z-skors fyrir hæð og þyngd batnaði í ‑1,26 og ‑0,75 í viku 72, í þeirri röð, sem jafngildir meðalbreytingum (SD) sem námu 0,44 (0,705) (n=76) og 0,42 (0,762) (n=77), í þeirri röð.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog

Frásog odevixibats er í lágmarki eftir gjöf með inntöku, gögn um nýtingu hjá mönnum liggja ekki fyrir og áætlað hlutfallslegt aðgengi er < 1%. Hámarksþéttni odevixibats í plasma (Cmax) næst innan 1 til 5 klukkustunda. Hermuð (simulated) Cmax gildi hjá börnum með PFIC fyrir skammtana 40 og 120 míkróg/kg/dag er 0,211 ng/ml og 0,623 ng/ml, talið upp í sömu röð, og AUC gildin voru 2,26 ng × klst./ml og 5,99 ng × klst./ml, talið upp í sömu röð. Uppsöfnun odevixibats er í lágmarki eftir skömmtun einu sinni á dag.

*Áhrif matar*

Altæk útsetning odevixibats spáir ekki fyrir um verkun. Því er ekki talin þörf á aðlögun skammta vegna áhrifa matar. Samhliða gjöf fituríkrar máltíðar (800 - 1.000 kaloríur þar sem u.þ.b. 50% af heildar kaloríuinnihaldi máltíðarinnar kemur úr fitu) orsakaði um það bil 72% og 62% lækkun á Cmax og AUC0-24, talið upp í sömu röð, samanborið við lyfjagjöf við fastandi aðstæður. Þegar odevixibati var stráð yfir eplamauk kom fram um það bil 39% og 36% lækkun á Cmax og AUC0-24, talið upp í sömu röð, samanborið við lyfjagjöf við fastandi aðstæður. Að teknu tilliti til þess að ekkert samband er á milli lyfjahvarfa og lyfhrifa (PK/PD) og að nauðsynlegt er að strá innihaldi odevixibat hylkisins yfir mat hjá yngri börnum, má gefa odevixibat með mat.

Dreifing

Binding odevixibats við plasmaprótein manna er meiri en 99%. Sýnilegt dreifingarrúmmál (V/F), aðlagað fyrir meðallíkamsþyngd hjá börnum fyrir skammtaáætlunina 40 og 120 míkróg/kg/dag er 40,3 og 43,7 l/kg, talið upp í sömu röð.

Umbrot

Umbrot odevixibats er lítið hjá mönnum.

Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum 3.000 míkróg skammti af geislamerktu odevixibati til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, var meðaltal fyrir hlutfallslega endurheimt á gefnum skammti 82,9% í hægðum, minna en 0,002% kom fram í þvagi. Meira en 97% af geislavirkni í hægðum reyndist vera óbreytt odevixibat.

Sýnileg heildarúthreinsun (CL/F) sem stöðluð (normalised) er fyrir meðallíkamsþyngd hjá börnum fyrir skammtaáætlunina 40 og 120 míkróg/kg/dag var 26,4 og 23,0 l/kg/klst., og meðalhelmingunartími var um það bil 2,5 klukkustundir.

Línulegt/ólínulegt samband

Cmax og AUC0-t hækka með auknum skömmtum í réttu hlutfalli við skammta, hins vegar er ekki mögulegt að áætla skammtahlutfallið nákvæmlega vegna mikils breytileika á milli einstaklinga sem er u.þ.b. 40%.

*Lyfjahvörf/lyfhrif*

Ekki hefur orðið vart við tengsl á milli altækrar útsetningar og klínískra áhrifa sem er í samræmi við verkunarhátt og verkunarstað odevixibats í meltingarveginum. Ekki var heldur hægt að staðfesta tengsl við skammta fyrir rannsakaða skammtabilið 10-200 míkróg/kg/dag eða lyfhrifabreyturnar C4 og FGF19.

Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum odevixibats á grundvelli aldurs, kyns og kynþáttar.

*Skert lifrarstarfsemi*

Meirihluti sjúklinga með PFIC var með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi vegna sjúkdómsins. Umbrot odevixibats í lifur eru ekki mikilvægur þáttur í brotthvarfi odevixibat. Greining á gögnum úr rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með PFIC af gerð 1 og 2 sýndi ekki klínískt mikilvæg áhrif vægrar skerðingar á lifrarstarfsemi (Child Pugh A) á lyfjahvörf odevixibats. Þrátt fyrir að CL/F gildi sem aðlöguð voru fyrir líkamsþyngd væru lægri og V/F gildi sem aðlöguð voru fyrir líkamsþyngd væru hærri hjá börnum með PFIC og Child Pugh B samanborið við heilbrigða einstaklinga, var öryggissniðið sambærilegt á milli sjúklingahópanna. Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) hafa ekki verið rannsakaðir.

*Skert nýrnastarfsemi*

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, en gert er ráð fyrir að áhrif skertrar nýrnastarfsemi séu lítil vegna lítillar altækrar útsetningar og þess að odevixibat skilst ekki út með þvagi.

*In vitro* rannsóknir

Í *in vitro* rannsóknum hafði odevixibat ekki hamlandi áhrif á CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eða 2D6 við klínískt mikilvæga þéttni, heldur reyndist vera hemill á CYP3A4/5.

Odevixibat hefur ekki hamlandi áhrif á P-gp ferjur, viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), lífrænar anjónaferjur (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), lífrænar katjónaferjur (OCT2), fjöllyfja- og eiturefnaútþrýstiferjur (MATE1 eða MATE2-K).

Odevixibat er ekki BCRP hvarfefni.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en komu fram hjá dýrum við útsetningu sem var sambærileg við klíníska útsetningu og höfðu hugsanlega þýðingu fyrir klíníska notkun voru eftirfarandi:

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Hjá ungafullum nýsjálenskum hvítum kanínum kom snemmbúin fæðing/fósturlát fyrir hjá tveimur kanínum sem fengu odevixibat á tímabili líffæramyndunar hjá fóstri við margfeldi útsetningar sem nam ≥ 2,3 af áætlaðri klínískri útsetningu (samkvæmt heildar AUC0-24 odevixibats í plasma). Minnkuð líkamsþyngd og fæðuneysla móður sást hjá öllum skammtahópum (skammvinn við margfeldi útsetningar sem nam 1,1 af áætluðum skammti.

Frá því að margfeldi útsetningar nam 1,1 af klínískri útsetningu hjá mönnum (samkvæmt heildar AUC0-24 odevixibats í plasma), reyndust 7 fóstur (1,3% allra fóstra sem voru útsett fyrir odevixibati) í öllum skammtahópum vera með galla í hjarta- og æðakerfi (þ.e. sarp í slegli (ventricular diverticulum), lítinn slegil og útvíkkun í ósæðarboga). Engar slíkar vanskapanir komu fram þegar odevixibat var gefið ungafullum rottum. Vegna niðurstaðna sem fram komu hjá kanínum er ekki hægt að útiloka áhrif odevixibats á þroska hjarta- og æðakerfis.

Odevixibat hafði engin áhrif á árangur af æxlun, frjósemi, þroska fósturvísis og fósturs eða rannsóknir á þroska fyrir/eftir fæðingu hjá rottum við margfeldi útsetningar sem nam 133 af væntanlegri klínískri útsetningu (samkvæmt heildar AUC0-24 odevixibats í plasma), þar með talið ungum rottum (margfeldi útsetningar sem nam 63 af væntanlegri útsetningu hjá mönnum).

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað odevixibats í móðurmjólk dýra.

Í dýrarannsóknum var ekki mælt hvort odevixibat væri til staðar í móðurmjólk. Sýnt var fram á útsetningu í ungum mjólkandi rotta í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum (3,2-52,1% af plasmaþéttni odevixibats hjá mjólkandi rottum). Því er hugsanlegt að odevixibat sé til staðar í brjóstamjólk.

**6.** **LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Hýprómellósi Ph.Eur

Hylkisskel

*Bylvay 200 míkróg og 600 míkróg hörð hylki*

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

*Bylvay 400 míkróg og 1.200 míkróg hörð hylki*

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Própýlenglýkól

Svart járnoxíð (E172)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Glas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með innsigluðu, barnaöryggisloki úr pólýprópýleni.

Pakkningastærð: 30 hörð hylki

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [http://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu).

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

**A.** **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Bretland (Norður-Írland)

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| **Lýsing** | **Tímamörk** |
| --- | --- |
| Til að kanna hvort meðferð með odevixibati seinki hjáveituaðgerð á gallvegum (SBD) og/eða lifrarígræðslu (OLT) með samsvarandi samanburði við ómeðhöndlaða PFIC sjúklinga, þarf markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn sem byggð er á gögnum úr sjúkdómaskrá yfir sjúklinga 6 mánaða eða eldri með ágenga ættgenga innanlifrargallstíflu (PFIC) samkvæmt samþykktri rannsóknaráætlun. | Leggja skal fram árlega bráðabirgðaskýrslu samhliða árlega endurmatinu. |

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

1. **ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 200 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 200 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bylvay 200 míkróg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 200 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 200 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 400 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 400 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 400 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bylvay 400 míkróg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 400 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 400 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 400 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 600 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 600 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 600 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bylvay 600 míkróg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 600 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 600 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 600 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR 1.200 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 1.200 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 1.200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bylvay 1.200 míkróg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 1.200 MÍKRÓGRÖMM**

**1. HEITI LYFS**

Bylvay 1.200 míkrógramma hörð hylki

odevixibat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 1.200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1566/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

1. **FYLGISEÐILL**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Bylvay 200 míkrógramma hörð hylki**

**Bylvay 400 míkrógramma hörð hylki**

**Bylvay 600 míkrógramma hörð hylki**

**Bylvay 1.200 míkrógramma hörð hylki**

odevixibat

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
* Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um Bylvay og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Bylvay

3. Hvernig nota á Bylvay

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Bylvay

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Bylvay og við hverju það er notað**

Bylvay inniheldur virka efnið odevixibat. Odevixibat er lyf sem eykur fjarlægingu efna sem kallast gallsýrur úr líkamanum. Gallsýrur eru hluti af meltingarvökvanum sem kallast gall, sem er framleitt í lifrinni og seytt út í þarmana. Odevixibat hindrar hefðbundna endurupptöku efnanna frá þörmunum eftir að þau hafa lokið hlutverki sínu, sem veldur því að efnin skiljast út úr líkamanum með hægðum.

Bylvay er notað til meðferðar við ágengri ættgengri innanlifrargallstíflu (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri. PFIC er lifrarsjúkdómursem stafar af uppsöfnun gallsýra (gallteppu) sem versnar með tímanum og hefur oft mikinn kláða í för með sér.

**2. Áður en byrjað er að nota Bylvay**

**Ekki má nota Bylvay**

* ef um er að ræða ofnæmi fyrir odevixibati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Bylvay er notað ef þú:

* hefur verið greind/ur með enga eða skerta virkni próteins fyrir útflæðisdælu gallsalts
* ert með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi
* ert með skertar maga- eða þarmahreyfingar eða skerta hringrás gallsýra á milli lifrar, galls og smáþarma vegna lyfja, skurðaðgerða eða sjúkdóma annarra en PFIC

þar sem þetta getur dregið úr áhrifum odevixibats

Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú færð niðurgang á meðan þú tekur Bylvay. Sjúklingum með niðurgang er ráðlagt að drekka nægan vökva til að koma í veg fyrir vessaþurrð.

Hækkuð gildi lifrarensíma geta sést á lifrarprófum við töku Bylvay. Áður en þú byrjar að taka Bylvay mun læknirinn framkvæma próf á lifrarstarfsemi þinni til að ganga úr skugga um hversu vel lifrin starfar. Læknirinn mun framkvæma slík próf reglulega til að fylgjast með lifrarstarfseminni.

Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur gæti læknirinn einnig mælt A-vítamín, D-vítamín og E-vítamín í blóði þínu og INR-gildi þitt (international normalised ratio, sem mælir hættu á blæðingu).

**Börn**

Bylvay er ekki ætlað börnum yngri en 6 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

**Notkun annarra lyfja samhliða Bylvay**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðferð með odevixibati getur haft áhrif á frásog fituleysanlegra vítamína eins og A, D og E vítamína og tiltekinna lyfja.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Bylvay er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Ekki er þekkt hvort odevixibat geti borist í brjóstamjólk og haft áhrif á barnið. Læknirinn hjálpar þér við að vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning Bylvay fyrir móðurina og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Bylvay.

**Akstur og notkun véla**

Bylvay hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

**3. Hvernig nota á Bylvay**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Læknir með reynslu af meðferð á ágengum lifrarsjúkdómi með skertu gallflæði verður að hefja og hafa umsjón með meðferðinni.

Skammtur Bylvay er byggður á þyngd þinni. Læknirinn reiknar út réttan fjölda og styrk hylkjanna sem þú átt að taka.

**Ráðlagður skammtur er**

* 40 míkrógrömm af odevixibati á hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag
* Ef lyfið er ekki farið að virka nægilega vel eftir 3 mánuði, gæti læknirinn aukið skammtinn í 120 míkrógrömm af odevixibati á hvert kíló líkamsþyngdar (að hámarki 7.200 míkrógrömm einu sinni á dag).

Ekki er hægt að ráðleggja um mismunandi skammta fyrir fullorðna.

**Aðferð við notkun**

Takið hylkin einu sinni á dag að morgni, með eða án matar.

Öllum hylkjunum má annaðhvort kyngja heilum með vatnsglasi eða opna og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins (t.d. brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatn).

Opna á stærri 200 og 600 míkrógramma hylkin og strá innihaldi þeirra yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins, en þau má einnig gleypa í heilu lagi.

Gleypa á minni 400 míkrógramma og 1.200 míkrógramma hylkin í heilu lagi, en þau má einnig opna og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva er að finna aftast í fylgiseðlinum.

Ef lyfið hefur ekki bætt ástand þitt eftir samfellda meðferð með odevixibati daglega í 6 mánuði, mun læknirinn mæla með annarri meðferð.

**Ef notaður er stærri skammtur af Bylvay en mælt er fyrir um**

Láttu lækninn vita ef þú heldur að þú hafir tekið of mikið af Bylvay.

Hugsanleg einkenni ofskömmtunar eru niðurgangur og vandamál í maga og þörmum.

**Ef gleymist að taka Bylvay**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Takið næsta skammt á venjulegum tíma.

**Ef hætt er að nota Bylvay**

Ekki hætta að taka Bylvay án samráðs við lækninn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

* niðurgangur, þar með talinn niðurgangur með blóðugum eða linum hægðum
* uppköst
* kviðverkur (magaverkur)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

* stækkuð lifur

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Bylvay**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Bylvay inniheldur**

* Virka innihaldsefnið er odevixibat.

Hvert Bylvay 200 míkrógramma hart hylki inniheldur 200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

Hvert Bylvay 400 míkrógramma hart hylki inniheldur 400 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

Hvert Bylvay 600 míkrógramma hart hylki inniheldur 600 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

Hvert Bylvay 1.200 míkrógramma hart hylki inniheldur 1.200 míkrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

* Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Hýprómellósi

Hylkisskel

*Bylvay* *200 míkrógramma og 600 míkrógramma hörð hylki*

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

*Bylvay 400 míkrógramma og 1.200 míkrógramma hörð hylki*

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Própýlenglýkól

Svart járnoxíð (E172)

**Lýsing á útliti Bylvay og pakkningastærðir**

Bylvay 200 míkrógramma hörð hylki:

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol með áletruninni „A200“ með svörtu bleki.

Bylvay 400 míkrógramma hörð hylki:

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A400“ með svörtu bleki.

Bylvay 600 míkrógramma hörð hylki:

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og bol með áletruðu „A600“ með svörtu bleki.

Bylvay 1.200 míkrógramma hörð hylki:

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og bol með áletruðu „A1200“ með svörtu bleki.

Bylvay hörðum hylkjum er pakkað í plastglas með innsigluðu, barnaöryggisloki úr pólýprópýleni. Pakkningastærð: 30 hörð hylki.

**Markaðsleyfishafi**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frakkland

**Framleiðandi**

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Bretland (Norður-Írland)

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien/Luxembourg/****Luxemburg**Ipsen NVBelgië/Belgique/BelgienTél/Tel: +32 9 243 96 00 | **Italia**Ipsen SpATel: + 39 02 39 22 41 |
| **България**Swixx Biopharma EOODTeл.: +359 (0)2 4942 480 | **Latvija**Ipsen Pharma representative officeTel: + 371 67622233 |
| **Česká republika**Ipsen Pharma s.r.o Tel: +420 242 481 821 | **Lietuva**Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialasTel: +370 700 33305 |
| **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**Institut Produits Synthèse (IPSEN) ABSverige/Ruotsi/SvíþjóðTlf./Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00 | **Magyarország**IPSEN Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 555 5930 |
| **Deutschland, Österreich**Ipsen Pharma GmbHDeutschlandTel: +49 89 2620 432 89 | **Nederland**Ipsen Farmaceutica B.V.Tel: +31 (0) 23 554 1600 |
| **Eesti**Centralpharma Communications OÜTel: +372 60 15 540 | **Polska**Ipsen Poland Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 653 68 00 |
| **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**Ipsen Μονοπρόσωπη EΠΕΕλλάδαΤηλ: +30 210 984 3324 | **Portugal**Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.Tel: + 351 21 412 3550 |
| **España**Ipsen Pharma, S.A.U.Tel: +34 936 858 100 | **România**Ipsen Pharma România SRLTel: + 40 21 231 27 20 |
| **France**Ipsen PharmaTél: +33 1 58 33 50 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: + 386 1 2355 100 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **Slovenská republika**Ipsen Pharma, organizačná zložkaTel: + 420 242 481 821 |
| **Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**Ipsen Pharmaceuticals LimitedTel: +44 (0)1753 62 77 77 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

**Leiðbeiningar**

Leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu yfir mat:

Skref 1. Setjið svolítið magn af mjúkum mat í skál (2 msk./30 ml af skyri, jógúrti, eplamauki, banana- eða gulrótarmauki, súkkulaðibúðingi, hrísgrjónagraut eða hafragraut). Maturinn á að vera við eða undir stofuhita.

|  |  |
| --- | --- |
| Text, whiteboard  Description automatically generated | Skref 2:• Haldið í báða enda hylkisins þannig að það sé lárétt, snúið í gagnstæðar áttir. |
| A picture containing text  Description automatically generated | Skref 3:• Togið hylkið í sundur til að tæma innihaldið í skálina með mjúka matnum.• Bankið varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út.• Endurtakið fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum. |
| Text  Description automatically generated | Skref 4:* Blandið innihaldi hylkisins varlega saman við mjúka matinn.
 |
| • Takið allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar.• Drekkið glas af vatni eftir að skammturinn hefur verið tekinn.• Fargið öllum tómum hylkisskeljum. |

Leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins:

Ekki gefa lyfið með pela eða stútkönnu vegna þess að perlurnar komast ekki í gegnum opið.

Perlur leysast ekki upp í vökva.

Hafðu samband við apótekið ef þú átt ekki viðeigandi munngjafarsprautu til að gefa lyfið heima.

|  |  |
| --- | --- |
| Z | Skref 1:• Haldið í báða enda hylkisins þannig að það sé lárétt, snúið í gagnstæðar áttir.• Togið hylkið í sundur til að tæma innihaldið í lítinn bolla eða glas.• Bankið varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út. Endurtakið fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum. |
|  | • Bætið við 1 teskeið (5 ml) af vökva sem hæfir aldri barnsins (t.d. brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatni).• Látið perlurnar liggja í vökvanum í um það bil 5 mínútur þangað til þær eru gegnblautar (perlur leysast ekki upp). |
| 9k= | Skref 2:• Eftir 5 mínútur á að dýfa stút munngjafarsprautunnar að fullu ofan í blöndunarbollann.• Dragið stimpil sprautunnar hægt upp til að draga vökva/perlublönduna upp í sprautuna. Ýtið stimplinum varlega niður aftur til að losa vökvann/perlublönduna aftur ofan í blöndunarbollann. Gerið þetta 2 til 3 sinnum til að tryggja að perlurnar hafi blandast vel við vökvann. |
|  | Skref 3:* Dragið allt innihaldið upp í munngjafarsprautuna með því að toga í stimpilinn á enda sprautunnar.
 |
| A picture containing text  Description automatically generated | Skref 4:• Setjið stút munngjafarsprautunnar fremst í munn barnsins á milli tungunnar og innri hliðar munnsins og þrýstið síðan stimplinum varlega inn til að sprauta vökvanum/perlublöndunni á milli tungu barnsins og innri hliðar munnsins. Ekki sprauta vökva/perlublöndu aftast í háls barnsins því það gæti valdið því að barnið kúgast eða því svelgist á. |
| • Ef einhver perlu/vökvablanda er eftir í blöndunarbollanum, skal endurtaka skref 3 og skref 4 þangað til allur skammturinn hefur verið gefinn.• Gefið allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma vökva/perlublönduna til síðari notkunar.• Gefið brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða annan vökva sem hæfir aldri barnsins eftir að skammturinn hefur verið tekinn.* Fargið öllum tómum hylkisskeljum.
 |