

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistų prašoma pranešti apie galimas nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas).

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bylvay 200 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 400 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 600 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bylvay 200 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 200 mikrogramų odeviksibato.

Bylvay 400 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 400 mikrogramų odeviksibato.

Bylvay 600 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 600 mikrogramų odeviksibato.

Bylvay 1 200 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 1 200 mikrogramų odeviksibato

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Bylvay 200 µg kietosios kapsulės

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A200“.

Bylvay 400 µg kietosios kapsulės

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A400“.

Bylvay 600 µg kietosios kapsulės

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A600“.

Bylvay 1 200 µg kietosios kapsulės

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A1200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bylvay skirtas 6 mėnesių ir vyresnių pacientų, kurie serga progresuojančia šeimine intrahepatine cholestaze (*angl. Progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys PFIC gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama odeviksibato dozė yra 40 µg/kg, vartojama per burną, kartą per parą, ryte. Odeviksibato galima vartoti su maistu arba nevalgius.

1 lentelėje nurodomas kapsulių, kurių reikia vartoti kasdien atsižvelgiant į kūno svorį, stiprumas ir skaičius, kad būtų pasiekta 40 µg/kg paros dozė.

1 lentelė. Bylvay kapsulių, kurių reikia nominaliai 40 µg/kg paros dozei pasiekti, kiekis

Kūno svoris (kg)	200 µg kapsulių kiekis		400 µg kapsulių kiekis
Nuo 4 iki < 7,5	1	arba	Netaikoma
Nuo 7,5 iki < 12,5	2	arba	1
Nuo 12,5 iki < 17,5	3	arba	Netaikoma
Nuo 17,5 iki < 25,5	4	arba	2
Nuo 25,5 iki < 35,5	6	arba	3
Nuo 35,5 iki < 45,5	8	arba	4
Nuo 45,5 iki < 55,5	10	arba	5
≥ 55,5	12	arba	6

Siekiant paprastesnio vartojimo rekomenduojamas **paryškintas** kapsulių stiprumas / kiekis.

Dozės padidinimas

Pradėjus gydymą odeviksibatu, kai kuriems pacientams gali silpti niežėjimas ir sumažėti tulžies rūgšties kiekis serume. Jei po 3 mėnesių nepertraukiamo gydymo tinkamas klinikinis atsakas nepasiekiamas, dozę galima padidinti iki 120 µg/kg per parą (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelėje nurodomas kapsulių, kurias reikia vartoti kasdien atsižvelgiant į kūno svorį, stiprumas ir kiekis, kad būtų pasiekta 120 µg/kg paros dozė; maksimali paros dozė – 7 200 µg.

2 lentelė. Bylvay kapsulių, kurių reikia nominaliai 120 µg/kg paros dozei pasiekti, kiekis

Kūno svoris (kg)	600 µg kapsulių kiekis		1 200 µg kapsulių kiekis
Nuo 4 iki < 7,5	1	arba	Netaikoma
Nuo 7,5 iki < 12,5	2	arba	1
Nuo 12,5 iki < 17,5	3	arba	Netaikoma
Nuo 17,5 iki < 25,5	4	arba	2
Nuo 25,5 iki < 35,5	6	arba	3
Nuo 35,5 iki < 45,5	8	arba	4
Nuo 45,5 iki < 55,5	10	arba	5
≥ 55,5	12	arba	6

Siekiant paprastesnio vartojimo rekomenduojamas **paryškintas** kapsulių stiprumas / kiekis.

Pacientams, kuriems po 6 mėnesių nepertraukiamo kasdienio gydymo odeviksibatu gydymo naudos nenustatoma, reikia apsvarstyti alternatyvų gydymą.

Praleistos dozės

Pamiršęs suvartoti odeviksibato dozę, pacientas turi kuo greičiau ją suvartoti, bet neviršyti vienos dozės per parą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Nėra klinikinių duomenų apie odeviksibato vartojimą pacientams su nustatytu vidutiniu ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Nėra duomenų apie pacientus, sergančius PFIC, su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją). Reikia papildomai stebėti, ar vartojant odeviksibato šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Odeviksibato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Bylvay skirtas vartoti per burną. Vartoti ryte su valgiu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Didesnės 200 µg ir 600 µg kapsulės skirtos atidaryti ir užbarstyti ant maisto arba suberti į skystį, tačiau jas galima ir nuryti.

Mažesnės 400 µg ir 1 200 µg kapsulės skirtos nuryti, tačiau jas galima ir atidaryti bei užbarstyti ant maisto arba suberti į skystį.

Jei kapsulę reikia nuryti visą, pacientui turi būti nurodyta ją suvartoti ryte, užsigeriant stikline vandens.

Vartojimas su minkštu maistu

Jei kapsulę reikia atidaryti ir užbarstyti ant minkšto maisto, pacientui turi būti nurodyta:

- į dubenį įdėti nedidelį kiekį (30 ml arba 2 šaukštus) minkšto maisto (jogurto, obuolių tyrės, avižinės košės, bananų tyrės, morkų tyrės, šokolado skonio pudingo ar ryžių pudingo). Maistas turi būti kambario temperatūros arba žemesnės;
- kapsulę laikyti horizontaliai už abiejų galų, pasukti priešingomis kryptimis ir patraukti, kad galėtų granules įberti į dubenį su minkštu maistu. Kapsulę reikia švelniai papurtyti, kad išbyrėtų visos granulės;
- pakartoti ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės;
- granules atsargiai sumaišyti su minkštu maistu naudojant šaukštą;
- sumaišius nedelsiant suvartoti visą dozę. Šio mišinio negalima palikti kitam kartui.
- suvartojus dozę išgerti stiklinę vandens;
- išmesti visus tuščius kapsulės apvalkalus.

Vartojimas su skysčiais (reikia naudoti geriamąjį švirkštą)

Jei kapsules reikia atidaryti ir suberti į skystį, prižiūrinčiam asmeniui turi būti nurodyta:

- kapsulę laikyti horizontaliai už abiejų galų, pasukti priešingomis kryptimis ir patraukti, kad galėtų granules įberti į mažą maišymo puodelį. Kapsulę reikia švelniai papurtyti, kad išbyrėtų visos granulės;
- pakartoti ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės;
- įpilti 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) pagal amžių tinkamo skysčio (pvz., motinos pieno, pieno mišinio arba vandens). Palikti granules skystyje apie 5 minutes, kad jos visiškai sudrėktų (granulės neištirpsta);
- po 5 minučių į maišymo puodelį įmerkti geriamojo švirkšto galiuką; lėtai traukti švirkšto stūmoklį, susiurbiant į jį skysčio ir granulių mišinį. Atsargiai vėl įstumti stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys subėgtų atgal į maišymo puodelį. Kartoti šį veiksmą 2–3 kartus, siekiant užtikrinti, kad granulės gerai susimaišys su skystiu (granulės neištirpsta);
- įtraukti visą turinį į švirkštą, ištraukiant stūmoklį iki švirkšto galo;
- įkišti švirkšto galiuką į vaiko burną tarp liežuvio ir žando, tada atsargiai stumti stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys sutektų tarp vaiko liežuvio ir žando. Neleisti skysčio ir granulių mišinio vaikui į ryklę, nes jis gali imti žiaukčioti arba springti;
- jeigu maišymo puodelyje liko granulių ir skysčio mišinio, kartoti ankstesnį veiksmą, kol bus sugirdyta visa dozė. Mišinio negalima palikti kitam kartui;
- suvartojus dozę, duoti motinos pieno, pieno mišinio arba kito pagal amžių tinkamo skysčio;
- išmesti visus tuščius kapsulės apvalkalus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Odeviksibato veikimo mechanizmas reikalauja, kad būtų išsaugota tulžies rūgščių enterohepatinė cirkuliacija ir tulžies druskos pernešimas į tulžies kanalus. Ligos, vaistiniai preparatai ar chirurginės procedūros, pažeidžiančios virškinimo trakto judrumą arba tulžies rūgščių enterohepatinę cirkuliaciją, įskaitant tulžies druskos pernešimą į tulžies kanalus, gali sumažinti odeviksibato veiksmingumą. Dėl šios priežasties pacientams, pavyzdžiui, sergantiems PFIC2, kurie visiškai neturi tulžies druskos eksporto siurblio (angl. *bile salt export pump*, *BSEP*) baltymo arba jis nefunkcionuoja (t. y. pacientai, sergantys BSEP3 potipio PFIC2), odeviksibatas neturės jokio poveikio.

Klinikinių duomenų apie odeviksibato poveikį kituose PFIC potipiuose nei 1 ir 2 yra nedaug arba jų nėra.

Pacientai, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją), nebuvo tirti (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, turi būti atliekami periodiniai kepenų funkcijos tyrimai.

Pranešta, kad vartojant odeviksibato, viduriavimas yra dažna nepageidaujama reakcija. Viduriavimas gali sukelti dehidrataciją. Pacientus reikia reguliariai stebėti, kad pasireiškus viduriavimui būtų užtikrinta pakankama hidratacija (žr. 4.8 skyrių).

Odeviksibato vartojusiems pacientams buvo stebėtas ALT ir AST aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kepenų tyrimų rezultatus reikia įvertinti prieš pacientams pradedant vartoti odeviksibatą ir jo vartojimo metu.

Pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidėję, reikia stebėti dažniau.

Prieš pradedant gydymą Bylvay, rekomenduojama visiems pacientams įvertinti riebaluose tirpių vitaminų kiekį (vitaminų A, D, E) ir tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), stebint pagal standartinę klinikinę praktiką.

Gydymas odeviksibatu gali turėti poveikį riebaluose tirpių vaistinių preparatų absorbcijai (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokios sąveikos formos

Sąveikos tarpininkaujant nešikliui

Odeviksibatas yra eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas. Suaugusiems sveikiems pacientams kartu vartojant stiprų P-gp inhibitorių itrakonazolą, vienos odeviksibato 7200 µg dozės ekspozicija kraujo plazmoje padidėjo maždaug 50–60 %. Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai svarbiu. *In vitro* nenustatyta jokių kitų galimai svarbių sąveikų su nešikliu (žr. 5.2 skyrių).

Sąveikos tarpininkaujant citochromui P450

In vitro, odeviksibatas nesužadino CYP fermentų (žr. 5.2 skyrių).

Atliekant *in vitro* tyrimus nustatyta, kad odeviksibatas yra CYP3A4/5 inhibitorius (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems sveikiems pacientams kartu vartojant odeviksibato, plotas po geriamojo midazolamo (CYP3A4 substrato) kreivę (AUC) sumažėjo 30 %, o 1-OH-midazolamo ekspozicija sumažėjo mažiau nei 20 %, tai nėra kliniškai svarbu.

Sąveikos su ursodeoksicholio rūgštimi ir rifampicinu tyrimų neatlikta.

Su sveikomis suaugusiomis moterimis atlikus sąveikos tyrimą su liofiliniais sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje buvo etinilestradiolio (EE) (0,03 mg) ir levonorgestrelis (LVN) (0,15 mg), kartu vartojamas odeviksibatas poveikio LVN AUC neturėjo, o EE AUC sumažėjo 17 %; tai nėra kliniškai reikšminga. Sąveikos su kitais lipofiliniais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta, todėl negalima atmesti poveikio kitų riebaluose tirpių vaistinių preparatų absorbcijai galimybės.

Atliekant klinikinius tyrimus pastebėta, kad kai kuriems pacientams, vartojantiems odeviksibato, sumažėjo riebaluose tirpių vitaminų kiekis. Riebaluose tirpių vitaminų kiekį reikia stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams sąveikos tyrimų neatlikta. Skirtumų tarp suaugusių pacientų ir vaikų nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys, gydamos Bylvay, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie odeviksibato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Bylvay nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar odeviksibato arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Informacijos apie odeviksibato išsiskyrimą gyvūnų piene nepakanka (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Bylvay.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais nerodo jokio tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui ar reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bylvay gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas (7 %) pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems PFIC, kurių amžius nuo 4 mėnesių iki 25 metų (vidurkis – 3 metai 7 mėnesiai).

Nepageidaujamos reakcijos skirstomos pagal organų sistemų klases ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis PFIC sergantiems pacientams

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	viduriavimas, pilvo skausmas ^a , hemoraginis viduriavimas, minkštos išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	ALT aktyvumo padidėjimas
	Dažnas	hepatomegalija AST aktyvumo padidėjimas

^aApima viršutinės pilvo dalies skausmą

ALT = alaninaminotransferazė

AST = aspartataminotransferazė

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su virškinimo traktu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos su virškinimo traktu susijusios reakcijos pasireiškė 11 % Bylvay gydytų pacientų. Viduriavimas, pilvo skausmas ir išmatų suminkštėjimas buvo trumpalaikės nepageidaujamos reakcijos, daugeliu atveju trukusios ≤ 5 dienas; laikotarpio iki pirmosios reakcijos vidurkis buvo 16 dienų. Visos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo bei nesunkios. Dviem pacientams pasireiškė kliniškai reikšmingas viduriavimas, apibrėžtas kaip viduriavimas, kuris tęsėsi 21 ar daugiau dienų be jokios kitos nustatytos priežasties, jis buvo itin intensyvus, pacientus reikėjo guldyti į ligoninę arba jų reakcija buvo laikoma reikšmingu medicininiu įvykiu, arba jiems taip pat pasireiškė dehidratacija, kuriai gydyti reikėjo geriamosios arba intraveninės rehidratacijos ir (arba) kitos gydymo intervencijos (žr. 4.4 skyrių). Buvo gauta pranešimų apie gydymo pertraukimą dėl viduriavimo 4 % pacientų, o gydymo Bylvay nutraukimą dėl viduriavimo – 1 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Po vaistinio preparato registracijos svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus gali pasireikšti simptomai, atsirandantys dėl pernelyg didelio vaistinio preparato žinomo farmakodinaminio poveikio – daugiausia viduriavimo ir virškinimo trakto reiškinių.

Didžiausia dozė, skirta sveikiems pacientams klinikinių tyrimų metu, buvo 10 000 µg odeviksibato kaip viena dozė, ir ji neturėjo jokių neigiamų pasekmių.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia gydyti simptomiškai ir pagal poreikį reikia taikyti pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: tulžies ir kepenų gydymas, kiti tulžies gydymui skirti vaistai, ATC kodas: A05AX05

Veikimo mechanizmas

Odeviksibatas yra grįžtamasis, stipriai veikiantis, selektyvus klubinės žarnos tulžies rūgšties nešiklio (angl. *ileal bile acid transporter, IBAT*) inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Odeviksibatas veikia lokaliai distalinėje klubinėje žarnoje, kad sumažintų tulžies rūgščių įsisavinimą ir padidintų tulžies rūgščių pašalinimą per storąją žarną, sumažinant tulžies rūgščių koncentraciją serume. Tulžies rūgščių kiekio sumažėjimas serume nekoreliuoja su sistetine PK.

Klinikinis veiksmingumas

Bylvay veiksmingumas pacientams, sergantiems PFIC, buvo įvertintas dviejuose 3 fazės tyrimuose. 1 tyrimas buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas su 62 pacientais, kuriems patvirtinta 1 arba 2 tipo PFIC diagnozė. Pacientams buvo atsitiktinai 1:1:1 principu skiriama placebo arba odeviksibato 40 arba 120 µg/kg paros dozė, ir jie buvo stratifikuoti pagal PFIC tipą (1 arba 2) bei amžių (nuo 6 mėnesių iki 5 metų, nuo 6 iki 12 metų ir nuo 13 iki ≤ 18 metų). Pacientai su patologiniais ABCB11 geno variantais, dėl kurių numatomas visiškas BSEP baltymo nebuvimas, ir pacientai, kurių ALT > 10 × VNR arba bilirubino > 10 × VNR, į tyrimą nebuvo įtraukti. 13 % pacientų prieš tai buvo atlikta tulžies nukreipimo operacija. Pacientai, baigę 1-ąjį tyrimą, galėjo dalyvauti 2-ajame tyrime – 72 savaičių trukmės atvirame tęstiniame tyrime. 1-ojo tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė bent 70 % tulžies rūgšties kiekio kraujo serume nevalgius sumažėjimas arba kurių tulžies rūgšties kiekis kraujo serume 24 savaitę buvo ≤ 70 µmol/l, dalis.

Antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų atliekamų teigiamų niežėjimo įvertinimų per 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, remiantis stebėtojo praneštu rezultatu (ObsRO), dalis. Teigiamas niežėjimo įvertinimas atitiko ≤ 1 balą arba pagerėjimą bent 1 balu nuo gydymo pradžios. Niežėjimo įvertinimai buvo atliekami ryte ir vakare naudojant 5 balų skalę (0–4). Papildomos antrinės vertinamosios baigtys apėmė augimo, miego parametrų (remiantis ObsRO) ir ALT pokyčius nuo gydymo pradžios iki pabaigos.

1-ajame tyrime pacientų amžiaus vidurkis (intervalas) buvo 3,2 (nuo 0,5 iki 15,9) metų; 50 % vyriškos lyties ir 84 % baltieji. 27 % pacientų sirgo 1 tipo PFIC, o 73 % sirgo 2 tipo PFIC. Gydymo pradžioje

81 % pacientų buvo gydomi ursodeoksicholio rūgštimi, 66 % rifampicinu, o 89 % – ursodeoksicholio rūgštimi ir (arba) rifampicinu. Pradinis kepenų funkcijos sutrikimas vertinant pagal *Child-Pugh* klasifikaciją buvo nesunkus 66 % ir vidutinio sunkumo 34 % pacientų. Pradinis vidutinis aGFG (SN) buvo 164 (30,6) ml/min./1,73 m². Pradinis vidutinis (SN) ALT, AST ir bilirubino kiekis atitinkamai buvo 99 (116,8) V/l, 101 (69,8) V/l ir 3,2 (3,57) mg/dl. Pradinis vidutinis (SN) niežėjimo skalės rodiklis (intervalas: 0–4) ir tulžies rūgščių kiekio kraujo serume kiekis odeviksibatu gydomiems pacientams (atitinkamai 2,9 [0,089] ir 252,1 [103,0] μmol/l) ir placebo gydomiems pacientams (atitinkamai 3,0 [0,143] ir 247,5 [101,1] μmol/l) buvo panašus.

4-oje lentelėje pateikiami 1-ojo tyrimo pagrindinių veiksmingumo rezultatų gydant odeviksibatu ir placebo palyginimai. Grafinis 24 savaičių trukmės gydymo duomenų vaizdas pateikiamas 1 paveikslėlyje (tulžies rūgščių kraujo serume kreivė) ir 2 paveikslėlyje (kasymosi balai).

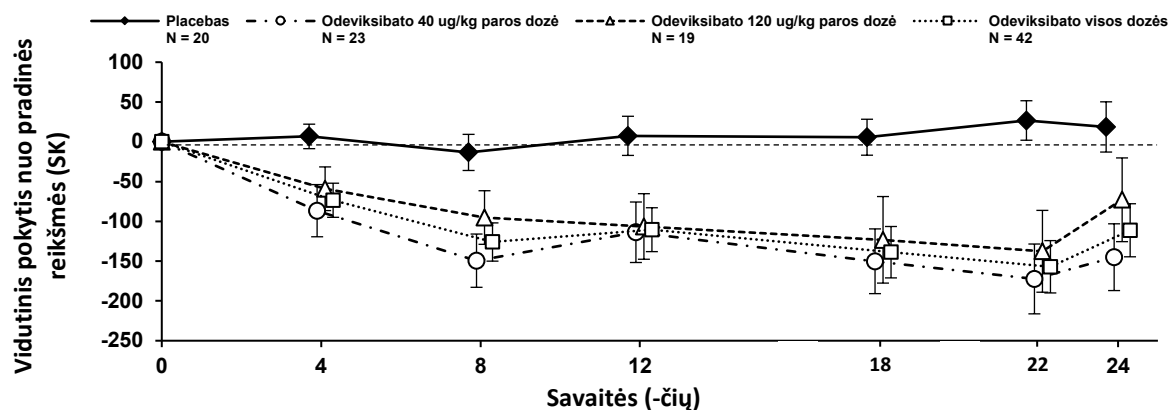
4 lentelė. 1-ojo tyrimo pagrindinių odeviksibato ir placebo veiksmingumo rezultatų palyginimas 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu pacientams, sergantiems PFIC

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas (N=20)	Odeviksibatas		
		40 µg/kg paros dozė (N=23)	120 µg/kg paros dozė (N=19)	Iš viso (N=42)
Pacientų su sumažėjusiu tulžies rūgščių kiekiu kraujo serume gydymo pabaigoje dalis				
n (%) (95 % PI)	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)
Dalies skirtumas palyginus su placebo (95 % PI)		0,44 (0,22, 0,66)	0,21 (0,02, 0,46)	0,33 (0,09, 0,50)
Vienpusė p reikšmė ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Teigiamų niežėjimo įvertinimų dalis gydymo laikotarpiu				
Dalis	28,74	58,31	47,69	53,51
Dalies skirtumas (SK) palyginus su placebo (95 % PI) ^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)

^aRemiantis *Cochran Mantel Haenszel* testu, stratifikuotu pagal PFIC tipą. Dozės grupių p reikšmės koreguojamos atsižvelgiant į jų gausą.

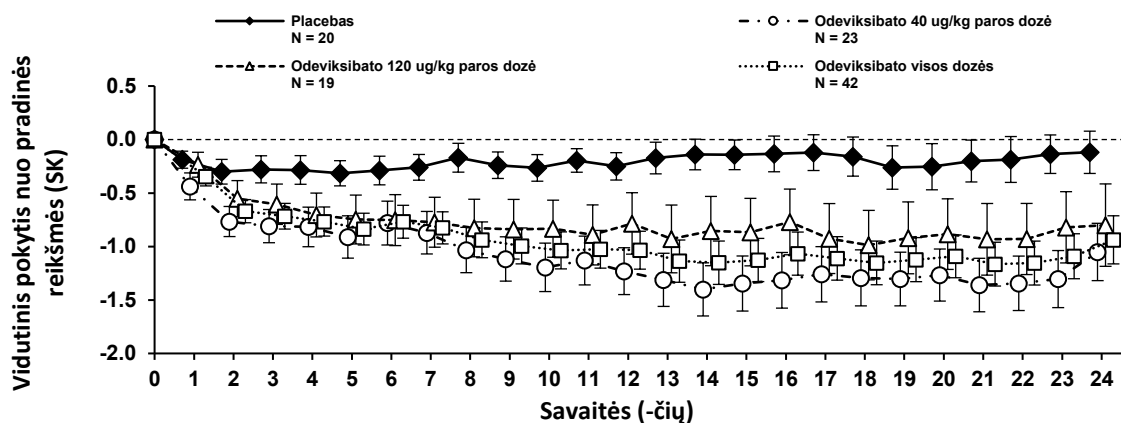
^bRemiantis mažiausių kvadratų vidurkiais, naudojant kovariančių analizę, kai dieną ir naktį pasireiškiančių niežėjimo balų pradinės reikšmės yra kovariantės, o gydymo grupė ir stratifikacijos veiksniai (PFIC tipas ir amžiaus kategorija) – fiksuoti efektai.

1 pav. Vidutinis ($\pm$ SK) tulžies rūgščių koncentracijos kraujo serume ($\mu\text{mol/l}$) pokytis nuo pradinės reikšmės per laiką



Pacientų skaičius							
Placebas	20	20	18	17	16	12	11
40 $\mu\text{g/kg}$ paros dozė	23	21	21	20	15	14	17
120 $\mu\text{g/kg}$ paros dozė	19	19	16	16	11	11	15
Visos dozės	42	40	37	36	26	25	32

2 pav. Vidutinis ($\pm$ SK) niežėjimo (kasymosi) intensyvumo balų pokytis nuo pradinės reikšmės per laiką



Pacientų skaičius																											
Placebas	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 $\mu\text{g/kg}$ paros dozė	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 $\mu\text{g/kg}$ paros dozė	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		
Visos dozės	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		

Kartu su niežėjimo (kasymosi) intensyvumo mažėjimo rezultatais, odeviksibatas sumažino dienų, per kurias pacientus reikėjo raminti, procentą, taip pat pacientams rečiau reikėjo pagalbos norint užmigti ir jie mažiau dienų miegojo su globėju. Gydymas odeviksibatu taip pat padėjo pagerinti kepenų funkcijos tyrimų rezultatus (5 lentelė). Taip pat pasireiškė odeviksibato poveikis augimo parametrams per 24 savaites.

5 lentelė. 1-ojo tyrimo odeviksibato ir placebo veiksmingumo rezultatų augimui ir kepenų funkcijos biocheminiams parametrams palyginimas 24 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu pacientams, sergantiems PFIC

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas (N=20)	Odeviksibatas		
		40 µg/kg paros dozė (N=23)	120 µg/kg paros dozė (N=19)	Iš viso (N=42)
Alaninaminotransferazė (V/l) (vidurkis [SK])				
Prieš pradedant gydymą	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Pokytis iki 24-os savaitės	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Vidutinis skirtumas lyginant su placebo (95 % PI) ^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)
Aspartataminotransferazė (V/l) (vidurkis [SK])				
Prieš pradedant gydymą	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Pokytis iki 24-os savaitės	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bendras bilirubino kiekis (µmol/l) (vidurkis [SK])				
Prieš pradedant gydymą	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Pokytis iki 24-os savaitės	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Ūgio z balas (vidurkis [SK])				
Prieš pradedant gydymą	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Pokytis iki 24-os savaitės	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Vidutinis skirtumas lyginant su placebo (95 % PI) ^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)
Svorio z balas (vidurkis [SK])				
Prieš pradedant gydymą	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Pokytis iki 24-os savaitės	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Vidutinis skirtumas lyginant su placebo (95 % PI) ^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)

^aRemiantis mažiausių kvadratų vidurkiais, naudojant mišrų pakartotinių matavimų modelį (MMRM), kai pradinė reikšmė yra kovariantė, o gydymo grupė, apsilankymai, sąveika gydymo vizitų atžvilgiu, sąveika gydymo pradinės reikšmės atžvilgiu bei stratifikacijos veiksniai (PFIC tipas ir amžiaus kategorija) – fiksuoti efektai.

2-asis tyrimas – tai tarpinė duomenų, gautų atliekant 72 savaitių trukmės atvirą tęstinį tyrimą su PFIC sergančiais pacientais, juos gydant Bylvay 120 µg/kg paros doze, dalis. 79 pacientams (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] arba PFIC6 [1 %]), iki 48 savaitių gydytiems 120 µg/kg paros doze, nustatytas ilgalaikis tulžies rūgščių kiekio mažėjimo serume poveikis, niežėjimo intensyvumo, ALT, AST ir bendro bilirubino kiekio gerėjimas. Iš 79 pacientų 45 buvo įvertinti einant gydymo odeviksibatu 48 savaitei arba jai praėjus, iš kurių atitinkamai 13, 30, 1 ir 1 pacientai buvo sergantys PFIC1, PFIC2, PFIC3 ir PFIC6; atitinkamai 9, 21, 4 ir 0 pacientų gydymas netruko 48 savaitių ir buvo tęsiamas po duomenų rinkimo pabaigos. Iš viso 7 pacientai, sergantys PFIC2, nutraukė gydymą odeviksibatu nesulaukę 48-tos gydymo savaitės. Ūgio ir svorio z balų pagerėjimas rodo padidėjusį augimo greitį ir aktyviai augančių vaikų potencialą prisivytį ūgiu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Bylvay tyrimų su jaunesnių kaip 6 mėnesių amžiaus vaikų populiacija rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus per burną odeviksibatas absorbuojamas minimaliai; absoliutaus biologinio prieinamumo žmonėms duomenų nėra, o apytikris santykinis biologinis prieinamumas yra $< 1\%$. Didžiausia odeviksibato koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) pasiekama per 1–5 valandas. Imituotos $C_{\max}$ reikšmės 40 ir 120 $\mu\text{g/kg}$ paros dozėms vaikų populiacijos pacientams, sergantiems PFIC, atitinkamai yra 0,211 ng/ml ir 0,623 ng/ml, o AUC reikšmės atitinkamai buvo 2,26 $\text{ng} \times \text{h/ml}$ ir 5,99 $\text{ng} \times \text{h/ml}$. Vartojant kartą per parą, odeviksibato susikaupia nedaug.

Maisto poveikis

Pagal sisteminę odeviksibato ekspoziciją veiksmingumo numatyti negalima. Todėl manoma, kad dozės dėl maisto poveikio koreguoti nereikia. Kartu vartojant riebaus maisto (800–1 000 kalorijų, kurių maždaug 50 % bendro kalorijų kiekio gaunama iš riebalų), $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} atitinkamai sumažėjo maždaug 72 % ir 62 %, palyginus su vartojimu nevalgius. Odeviksibato užbarsčius ant obuolių džemo, pastebėtas $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} sumažėjimas atitinkamai maždaug 39 % ir 36 %, palyginus su vartojimu nevalgius. Atsižvelgiant į santykio tarp PK/PD nebuvimą ir poreikį jaunesniems vaikams odeviksibato kapsulės turinį užbarstyti ant maisto produktų, odeviksibatą galima vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Daugiau nei 99 % odeviksibato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Pagal vidutinį kūno svorį pakoreguotas tariamas pasiskirstymo tūris (V/F) vaikams, skiriant 40 ir 120 $\mu\text{g/kg}$ paros dozes, atitinkamai yra 40,3 ir 43,7 l/kg.

Biotransformacija

Odeviksibatas žmogaus organizme metabolizuojamas minimaliai.

Eliminacija

Sveikiems pacientams per burną suvartojus vieną 3 000 μg radioaktyvaus odeviksibato dozę, vidutinis suvartotos dozės pašalinimas per išmatas buvo 82,9 %, per šlapimą – mažiau nei 0,002 %. Nustatyta, kad daugiau kaip 97 % išmatų radioaktyvumo yra nepakitęs odeviksibatas.

Pagal vidutinį kūno svorį normalizuotas tariamasis bendrasis klirensas CL/F vaikams, skiriant 40 ir 120 $\mu\text{g/kg}$ paros dozes, atitinkamai yra 26,4 ir 23,0 l/kg, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2,5 val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

$C_{\max}$ ir AUC_{0-t} didėja proporcingai didinant dozes, tačiau dėl didelio tarpasmeninio kintamumo – maždaug 40 % – neįmanoma tiksliai įvertinti dozės proporcingumo.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis odeviksibato veikimo virškinimo trakte mechanizmu ir vieta, santykis tarp sisteminės ekspozicijos ir klinikinio poveikio nestebimas. Taip pat nebuvo galima nustatyti dozės ir atsako santykio tirtame 10–200 $\mu\text{g/kg}$ paros dozės intervale ir PD parametruose C4 ir FGF19.

Ypatingos populiacijos

Jokių su amžiumi, lytimi ar rase susijusių kliniškai reikšmingų odeviksibato farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Daugumai pacientų, sergančių PFIC, dėl šios ligos pasireiškė tam tikras kepenų funkcijos sutrikimas. Odeviksibato metabolizmas kepenyse nėra pagrindinis odeviksibato šalinimo kelias. Placebu kontroliuojamo tyrimo su pacientais, sergančiais 1 ir 2 tipo PFIC, duomenų analizė neparodė, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją) turėtų kliniškai svarbų poveikį odeviksibato farmakokinetikai. Nors pagal kūno svorį koreguotos CL/F reikšmės buvo mažesnės, o pagal kūno svorį koreguotos V/F reikšmės buvo didesnės vaikams, sergantiems PFIC, kuriems yra B klasės pagal *Child Pugh* kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais tiriamaisiais, saugumo duomenys tarp šių pacientų grupių buvo panašūs. Pacientai, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją), nebuvo tirti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinių duomenų apie pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra, tačiau manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturės didelės įtakos dėl mažos sisteminės ekspozicijos ir odeviksibato nešalinimo su šlapimu.

In vitro tyrimai

Atliekant *in vitro* tyrimus, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms odeviksibatas neslopino CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 arba 2D6, tačiau tyrimai parodė, kad jis yra CYP3A4/5 inhibitorius.

Odeviksibatas neslopina šių nešiklių: P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP), organinių anijonų nešiklių (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organinių katijonų nešiklių (OCT2), įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo nešiklių (MATE1 arba MATE2-K).

Odeviksibatas nėra BCRP substratas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant į klinikinę panašiai ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiriant Naujosios Zelandijos baltuosius triušius nėštumo metu, dviem iš jų pastebėtas ankstyvas gimdymas ir (arba) abortas, kai vaisiaus organogenezės laikotarpiu buvo skiriamas odeviksibatas, ekspozicijai esant $\geq 2,3$ karto didesnei už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiantis bendru odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC₀₋₂₄). Visų dozių grupėse pastebėtas vaikingos patelės kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimas (trumpalaikis poveikis, ekspozicijai esant 1,1 karto didesnei už numatomą dozę).

Pradedant nuo 1,1 karto didesnės ekspozicijos už klinikinę ekspoziciją žmogui (remiantis bendru odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC₀₋₂₄), nustatyta, kad visų dozių grupėse 7 embrionams (1,3 % iš visų embrionų, patyrusių odeviksibato dozių ekspoziciją) pasireiškė širdies ir kraujagyslių sistemos defektai (t. y. skilvelio divertikulas, mažas skilvelis ir išsiplėtusi aortos arka). Tokių apsigimimų nenustatyta odeviksibatą skiriant žiurkėms nėštumo metu. Dėl tyrimų su triušiais rezultatų, negalima atmesti odeviksibato poveikio širdies ir kraujagyslių vystymuisi.

Atliekant tyrimus su žiurkėmis, odeviksibatas neturėjo jokio poveikio žiurkių reprodukinei funkcijai, vaisingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi ar prenataliniam / postnataliniam vystymuisi, ekspozicijai esant 133 kartą didesnei už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiantis bendru

odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC_{0-24}), įskaitant jauniklius (ekspozicijai esant 63 kartų didesnei už numatomą ekspoziciją žmogui).

Informacijos apie odeviksibato išsiskyrimą į gyvūnų pieną nepakanka.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, odeviksibato buvimas patelės piene nebuvo matuojamas. Ekspozicija pasireiškė žindančių patelių jaunikiams, atliekant toksiškumo prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimus su žiurkėmis (odeviksibato koncentracijai žindančių patelių kraujo plazmoje esant 3,2–52,1 %). Todėl gali būti, kad odeviksibato išsiskiria į motinos pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Hipromeliozė Ph.Eur

Kapsulės apvalkalas

Bylway 200 µg ir 600 µg kietosios kapsulės

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Bylway 400 µg ir 1 200 µg kietosios kapsulės

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas Ph.Eur

Propilenglikolis

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Galiojimo laikas

4 metai

6.4 Specialieji laikymo nurodymai

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su apsauga nuo atidarymo ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu.

Pakuotės dydis: 30 kietųjų kapsulių

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant ištirti, ar gydymas odeviksibatu atitolina tulžies apylankos operaciją (TAO) ir (arba) kepenų persodinimą, atitinkamus duomenis lyginant su negydytų progresuojančia šeimine intrahepatine cholestaze (PFIC) sergančių pacientų duomenimis, registruotojas turėtų pagal suderintą protokolą atlikti tyrimą, remdamasis 6 mėnesių ir vyresnių PFIC sergančių pacientų ligų registro duomenimis, ir pateikti jo rezultatus.	Metinės tarpinės ataskaitos turi būti pateiktos kartu su metiniais pakartotiniais vertinimais.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bylvay 200 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ 400 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 400 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bylvay 400 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 400 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 400 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ 600 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 600 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bylvay 600 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 600 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 600 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
DĖŽUTĖ 1 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bylvay 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės
Odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bylvay 1 200 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 1 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bylvay 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. PAREIŠKIMAS DĖL VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR TURINYS**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1566/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Bylvay 200 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 400 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 600 mikrogramų kietosios kapsulės
Bylvay 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bylvay ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Bylvay?
3. Kaip vartoti Bylvay?
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bylvay?
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bylvay ir kam jis vartojamas?

Bylvay sudėtyje yra veikliosios medžiagos odeviksibato. Odeviksibatas yra vaistas, kuris padidina medžiagų, vadinamų tulžies rūgštimis, pašalinimą iš organizmo. Tulžies rūgštys yra virškinimo skysčio, vadinamo tulžimi, komponentai, kurie gaminami kepenyse ir išskiriami į žarnyną. Odeviksibatas blokuoja mechanizmą, kuris paprastai vėl sugeria jas iš žarnyno, kai jų darbas yra atliktas. Taip jos su išmatomis pašalinamos iš organizmo.

Bylvay skirtas 6 mėnesių ir vyresnių pacientų, kurie serga progresuojančia šeimine intrahepatine cholestaze (*angl. Progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC), gydyti. PFIC – tai kepenų liga, kurią sukelia tulžies rūgščių kaupimasis (cholestazė), kuri ilgainiui ūmėja ir dažnai sukelia stiprų niežulį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bylvay?

Bylvay vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija odeviksibatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Bylvay, jeigu:

- nustatyta, kad visiškai neturite tulžies druskos eksporto siurblio baltymo arba jis neveikia;
- labai susilpnėjusi kepenų veikla;

- sumažėjęs skrandžio ar žarnyno judrumas arba sumažėjusi tulžies rūgščių cirkuliacija tarp kepenų, tulžies ir plonosios žarnos dėl vaistų, chirurginių procedūrų ar ligų, išskyrus PFIC, nes tai gali susilpninti odeviksibato poveikį.

Pasitarkite su savo gydytoju, jei vartojant Bylvay pasireiškia viduriavimas. Viduriuojantiems pacientams rekomenduojama gerti pakankamai skysčių, kad būtų išvengta dehidratacijos.

Vartojant Bylvay ir atlikus kepenų funkcijos tyrimus gali būti matomas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Prieš pradėdant vartoti Bylvay, gydytojas atliks Jūsų kepenų funkcijos tyrimus, kad pažiūrėtų, ar gerai veikia kepenys. Gydytojas reguliariai atliks tyrimus kepenų funkcijai stebėti.

Prieš pradėdant gydymą Bylvay ir jo metu gydytojas gali rekomenduoti įvertinti vitamino A, D ir E koncentraciją Jūsų kraujyje ir kraujo krešėjimo reikšmę, vadinamą TNS.

Vaikai

Bylvay nerekomenduojamas kūdikiams iki 6 mėnesių, nes nežinoma, ar vaistas yra saugus ir veiksmingas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Bylvay

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymas odeviksibatu gali turėti poveikį riebaluose tirpių vitaminų, tokių kaip vitaminas A, D ir E, bei kai kurių vaistų absorbcijai.

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Bylvay nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Nežinoma, ar odeviksibatas gali patekti į motinos pieną ir paveikti kūdikį. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Bylvay naudą motinai gydytojas padės Jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar vengti gydymo Bylvay.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bylvay gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Bylvay?

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant progresuojančią kepenų ligą su sumažėjusiu tulžies nutekėjimu.

Bylvay dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas nustatys reikiamą kapsulių kiekį ir stiprumą.

Rekomenduojama dozė

- 40 mikrogramų odeviksibato kilogramui kūno svorio vieną kartą per parą

- Jei vaistas nepakankamai veiksmingas po 3 mėnesių, gydytojas gali padidinti dozę iki 120 mikrogramų odeviksibato kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 7 200 mikrogramų vieną kartą per parą).

Suaugusiems pacientams nerekomenduojama keisti dozės.

Vartojimo metodas

Kapsules vartokite kartą per parą ryte su maistu arba nevalgę.

Visas kapsules galima nuryti užgeriant stikline vandens arba atidaryti ir užbarstyti ant maisto, arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį (pvz., motinos pieną, kūdikių mišinį arba vandenį).

Didesnės 200 ir 600 mikrogramų kapsulės skirtos atidaryti ir užbarstyti ant maisto arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį, tačiau jas galima ir nuryti.

Mažesnės 400 ir 1200 mikrogramų kapsulės skirtos nuryti, tačiau jas galima ir atidaryti ir užbarstyti ant maisto arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį.

Išsamios instrukcijos, kaip atidaryti kapsules ir užbarstyti jų turinį ant maisto arba suberti į skystį, pateiktos šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Jei vaistas nepagerina Jūsų būklės per 6 mėnesius nepertraukiamo kasdienio gydymo, gydytojas rekomenduos alternatyvų gydymą.

Ką daryti suvartojus per didelę Bylvay dozę?

Pasakykite savo gydytojui, jei manote, kad suvartojote per daug Bylvay.

Galimi perdozavimo simptomai yra viduriavimas, skrandžio ir žarnyno sutrikimai.

Pamiršus pavartoti Bylvay

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę suvartokite kitą dieną įprastu laiku.

Nustojus vartoti Bylvay

Nenustokite vartoti Bylvay, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą, šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėjęs kepenų fermento ALT aktyvumas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas, įskaitant viduriavimą su kraujo priemaiša, minkštos išmatos
- pilvo skausmas
- padidėjusios kepenys
- padidėjęs kepenų fermento AST aktyvumas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bylvay?

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti nebegalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bylvay sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra odeviksibatas.
Kiekvienoje Bylvay 200 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje Bylvay 400 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje Bylvay 600 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje Bylvay 1 200 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 1 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

Bylvay 200 mikrogramų ir 600 mikrogramų kietosios kapsulės
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Bylvay 400 mikrogramų ir 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas

Propilenglikolis

Juodasis geležies oksidas (E172)

Bylvay išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bylvay 200 mikrogramų kietosios kapsulės:

0 dydžio kapsulės (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A200“.

Bylvay 400 mikrogramų kietosios kapsulės:

3 dydžio kapsulės (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A400“.

Bylvay 600 mikrogramų kietosios kapsulės:

0 dydžio kapsulės (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A600“.

Bylvay 1200 mikrogramų kietosios kapsulės:

3 dydžio kapsulės (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A1200“.

Bylvay kietosios kapsulės supakuotos į plastikinį buteliuką su nuo atidarymo apsaugotu ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Pakuotės dydis: 30 kietųjų kapsulių.

Registruotojas

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Prancūzija

Gamintojas

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Ipsen NV

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA

Tel: + 39 02 39 22 41

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0) 2 4942 480

Latvija

Ipsen Pharma representative office

Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros svetainėje

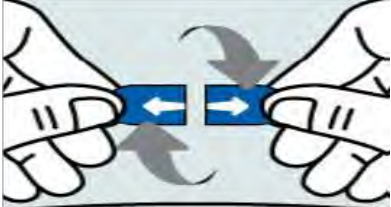
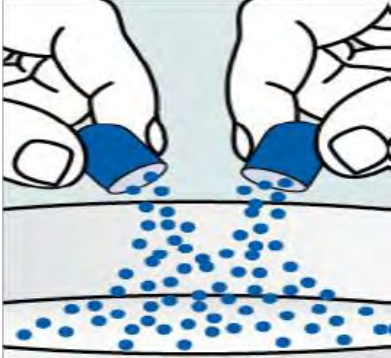
<http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Instrukcijos

Nurodymai, kaip atidaryti kapsules ir užbarstyti jų turinį ant maisto:

1 žingsnis. Į dubenėlį įdėkite nedidelį kiekį minkšto maisto (2 šaukštus [30 ml] jogurto, obuolių tyrės, bananų ar morkų tyrės, šokolado skonio pudingo, ryžių pudingo ar avižinių dribsnių košės). Maistas turi būti kambario arba žemesnės temperatūros.

	2 žingsnis. • Laikydami kapsulę horizontaliai už abiejų galų, pasukite priešingomis kryptimis.
	3 žingsnis • Atidarykite kapsulę ir suberkite granules į dubenį su minkštu maistu. • Kapsulę švelniai papurtykite, kad visos granulės išbyrėtų. • Pakartokite ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės.
	4 žingsnis • Kapsulės turinį atsargiai sumaišykite su minkštu maistu.
• Sumaišę nedelsdami suvartokite visą dozę. Nepalikite šio mišinio kitam kartui. • Suvartoję dozę išgerkite stiklinę vandens. • Išmeskite tuščius kapsulės apvalkalus.	

Instrukcijos, kaip atidaryti kapsules ir suberti jų turinį į pagal amžių tinkamą skystį:

Negirdykite iš buteliuko arba puodelio su snapeliu, nes granulės nepratekės per skylutes. Granulės skystyje netirpsta.

Jeigu namuose neturite vaistui sugirdyti tinkamo geriamojo švirkšto, kreipkitės į vaistininką.

	1 žingsnis. • Laikydami kapsulę horizontaliai už abiejų galų, pasukite priešingomis kryptimis. • Atidarykite kapsulę ir suberkite granules į mažą puodelį arba stiklinę. Kapsulę švelniai papurtykite, kad visos granulės išblyrėtų. Pakartokite tai, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės. • Įpilkite 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) pagal amžių tinkamo skysčio (pavyzdžiui, motinos pieno, pieno mišinio arba vandens). • Palikite granules pamirkti skystyje apie 5 minutes, kad jos visiškai sudrėktų (granulės neištirpsta).
	2 žingsnis. • Po 5 minučių į maišymo puodelį įmerkite geriamojo švirkšto galiuką. • Lėtai traukdami švirkšto stūmoklį, susiurbkite į jį skysčio ir granulių mišinį. Atsargiai vėl įstumkite stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys subėgtų atgal į maišymo puodelį. Atlikite šį veiksmą 2–3 kartus, kad užtikrintumėte, jog granulės gerai susimaišys su skystiu (granulės neištirpsta).
	3 žingsnis. • Įtraukite visą turinį į geriamąjį švirkštą, ištraukdami stūmoklį iki švirkšto galo.
	4 žingsnis. • Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną tarp liežuvio ir žando, tada atsargiai stumkite stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys sutekėtų tarp vaiko liežuvio ir žando. Neleiskite skysčio ir granulių mišinio vaikui į ryklę, nes jis gali imti žiaukčioti arba springti. • Jeigu granulių ir skysčio mišinio liko maišymo puodelyje, kartokite 3 ir 4 veiksmus, kol sugirdysite visą dozę.
• Sumaišę nedelsdami sugirdykite visą dozę. Nepalikite skysčio ir granulių mišinio kitam kartui. • Sugirdę dozę duokite motinos pieno, pieno mišinio arba kito pagal amžių tinkamo skysčio. • Išmeskite tuščius kapsulės apvkalus.	