

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 200 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 400 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 600 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 1200 mikrogramu cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bylvay 200 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 200 mikrogramiem odeviksibata (odevixibatū).

Bylvay 400 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 400 mikrogramiem odeviksibata (odevixibatū).

Bylvay 600 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 600 mikrogramiem odeviksibata (odevixibatū).

Bylvay 1200 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 1200 mikrogramiem odeviksibata (odevixibatū).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Bylvay 200 µg cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka "A200".

Bylvay 400 µg cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka "A400".

Bylvay 600 µg cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A600".

Bylvay 1200 µg cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A1200".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bylvay ir paredzētas lietošanai progresējošas pārmantotas intrahepatiskas holestāzes (PPIH) ārstēšanā pacientiem no 6 mēnešu vecuma (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi PPIH ārstēšanā.

Devas

Odeviksibata ieteicamā deva ir 40 µg/kg, lietojot iekšķīgi vienreiz dienā no rīta. Odeviksibatu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

1. tabulā norādīts, cik un kāda stipruma kapsulas atbilstoši ķermeņa masai reizi dienā jālieto, lai deva aptuveni atbilstu 40 µg/kg dienā.

1. tabula. Nominālajai devai 40 µg/kg dienā nepieciešamais Bylvay kapsulu skaits

Ķermeņa masa (kg)	200 µg kapsulu skaits		400 µg kapsulu skaits
no 4 līdz < 7,5	1	vai	N/P
no 7,5 līdz < 12,5	2	vai	1
no 12,5 līdz < 17,5	3	vai	N/P
no 17,5 līdz < 25,5	4	vai	2
no 25,5 līdz < 35,5	6	vai	3
no 35,5 līdz < 45,5	8	vai	4
no 45,5 līdz < 55,5	10	vai	5
≥ 55,5	12	vai	6

Treknrakstā norādīto kapsulu stiprumu/skaitu iesaka, ņemot vērā paredzamo lietošanas vienkāršību.

Devas palielināšana

Dažiem pacientiem pēc odeviksibata terapijas uzsākšanas var pakāpeniski mazināties nieze un pazemināties žultsskābju koncentrācija serumā. Ja pēc 3 mēnešus ilgas nepārtrauktas terapijas atbilstoša klīniskā atbildes reakcija nav sasniegta, devu var palielināt līdz 120 µg/kg dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabulā norādīts, cik un kāda stipruma kapsulas atbilstoši ķermeņa masai reizi dienā jālieto, lai deva aptuveni atbilstu 120 µg/kg dienā, maksimālajai dienas devai nepārsniedzot 7200 µg dienā.

2. tabula. Nominālajai devai 120 µg/kg dienā nepieciešamais Bylvay kapsulu skaits

Ķermeņa masa (kg)	600 µg kapsulu skaits		1200 µg kapsulu skaits
no 4 līdz < 7,5	1	vai	N/P
no 7,5 līdz < 12,5	2	vai	1
no 12,5 līdz < 17,5	3	vai	N/P
no 17,5 līdz < 25,5	4	vai	2
no 25,5 līdz < 35,5	6	vai	3
no 35,5 līdz < 45,5	8	vai	4
no 45,5 līdz < 55,5	10	vai	5
≥ 55,5	12	vai	6

Treknrakstā norādīto kapsulu stiprumu/skaitu iesaka, ņemot vērā paredzamo lietošanas vienkāršību.

Alternatīva ārstēšana jāpasver pacientiem, kuriem pēc 6 mēnešus ilgas nepārtrauktas ārstēšanas, lietojot odeviksibatu katru dienu, nav konstatējams ārstēšanas sniegts ieguvums.

Aizmirstas devas

Ja odeviksibata deva ir aizmirsta, pacientam tā jālieto, tiklīdz iespējams, nepārsniedzot vienu devu dienā.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Klīniskie dati par odeviksibata lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuras dēļ jāveic hemodialīze, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, ņemot vērā nenozīmīgo ekskrēciju caur nierēm, devas korekcija pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Odeviksibata lietošana nav pietiekami pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Ņemot vērā minimālo uzsūkšanos, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr, lietojot odeviksibatu, šiem pacientiem var būt nepieciešama papildu novērošana attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Odeviksibata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Bylvay ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Jālieto no rīta kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lielākās 200 µg un 600 µg kapsulas ir paredzētas atvēršanai un to satura izbēršanai uz ēdiena vai iebēršanai šķidrumā, bet tās var norīt arī veselas.

Mazākās 400 µg un 1200 µg kapsulas ir paredzētas, lai tās norītu veselas, bet tās var arī atvērt, un to saturu var izbērt uz ēdiena vai iebērt šķidrumā.

Ja kapsulu paredzēts norīt veselu, pacientam jānorāda, ka tā jālieto no rīta, uzdzerot glāzi ūdens.

Lietošana mīkstos ēdienos

Ja kapsulas paredzētas atvērt un to saturu izbērt uz mīksta ēdiena, pacientam jāsniedz šādi norādījumi:

- ielieciet bļodiņā nedaudz (30 ml/2 ēdamkarotes) mīksta ēdiena (jogurta, ābolu biezeņa, auzu pārslu biezputras, banānu biezeņa, burkānu biezeņa, pudiņa ar šokolādes garšu vai rīsu pudiņa). Ēdienam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam.
- turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem, grieziet tos pretējos virzienos un velciet katru uz savu pusi, lai iebētu peletes bļodiņā ar mīkstu ēdienu. Kapsulai viegli jāpiesit, lai nodrošinātu visu peļu izbēršanu;
- ja devai nepieciešama vairāk nekā viena kapsula, atkārtojiet iepriekš aprakstītās darbības;
- ar karoti viegli iemaisiet peletes mīkstajā ēdienā;
- tūlīt pēc samaisīšanas apēdiet visu devu. Neuzglabājiēt maisījumu turpmākai lietošanai;
- pēc devas lietošanas izdzeriet glāzi ūdens;
- izmetiet visus tukšos kapsulu apvalkus.

Lietošana šķidrumos (jālieto perorālā šļirce)

Ja kapsulas paredzētas atvērt un to saturu iebērt šķidrumā, aprūpētājam jāsniedz šādi norādījumi:

- turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem, grieziet tos pretējos virzienos un velciet katru uz savu pusi, lai iebērtu peletes nelielā sajaukšanas krūzītē. Lai izbērtu visas peletes, viegli jāuzsit pa kapsulu.
- atkārtojiet iepriekšējo darbību, ja devai nepieciešams vairāk par vienu kapsulu.
- pievienojiet 1 tējkaroti (5 ml) vecumam atbilstoša šķidruma (piemēram, krūts piena, maisījuma zīdaiņiem vai ūdens). Atstājiet peletes šķidrumā apmēram 5 minūtes, lai tās pilnībā izmirktu (peletes neizšķīdīs).
- pēc 5 minūtēm pilnībā ievietojiet perorālās šļirces galu sajaukšanas krūzītē. Lēni velkot šļirces virzuli, ievielciet šķidruma un pelešu maisījumu šļircē. Tad, lēni spiežot virzuli uz leju, izspiediet šķidruma un pelešu maisījumu atpakaļ sajaukšanas krūzītē. Atkārtojiet šo darbību 2 līdz 3 reizes, lai peletes pilnībā sajauktos ar šķidrumu (peletes neizšķīdīs).
- velkot šļirces galā esošo virzuli, ievielciet visu saturu šļircē.
- ievietojiet šļirces galu bērna mutes priekšējā daļā starp mēli un mutes dobuma sānu daļu un pēc tam, viegli paspiežot virzuli uz leju, ievadiet šķidruma un pelešu maisījumu starp bērna mēli un mutes dobuma sānu daļu. Neievadiet šķidruma un pelešu maisījumu bērna rīkles aizmugurējā daļā, jo tādējādi ir iespējama atvemšana vai aizrīšanās.
- ja sajaukšanas krūzītē paliek pelešu un šķidruma maisījums, atkārtojiet iepriekšējo darbību līdz brīdim, kad ievadīta visa deva. Maisījums nav paredzēts uzglabāšanai, lai to izmantotu vēlāk.
- pēc zāļu devas lietošanas iedodiet uzdzert krūts pienu, maisījumu zīdaiņiem vai citu vecumam atbilstošu šķidrumu.
- izmetiet visus tukšos kapsulu apvalkus.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Enterohepatiskā cirkulācija

Lai nodrošinātu odeviksibata darbības mehānismu, ir jābūt saglabātai žultsskābju enterohepatiskajai cirkulācijai un žults sāļu transportam uz žults kanāliņiem. Saslimšanas, zāles vai ķirurģiskās manipulācijas, kas ietekmē kuņģa-zarnu trakta motilitāti vai žultsskābju enterohepatisko cirkulāciju, tostarp žults sāļu transportu uz žults kanāliņiem, var samazināt odeviksibata efektivitāti. Tādēļ, piemēram, pacientiem ar PPIH2, kuriem nemaz nav vai nefunkcionē žults sāļu eksporta sūkņa (BSEP; *Bile Salt Export Pump*) proteīns (t. i., pacientiem ar PPIH2 BSEP3 apakštipu), nebūs atbildes reakcijas uz odeviksibatu.

Klīniskie dati par odeviksibata lietošanu cita, nevis 1. un 2. apakštipa PPIH gadījumā, ir ierobežoti.

Caureja

Lietojot odeviksibatu, par caureju ziņots kā par bieži sastopamu nevēlamu blakusparādību. Caureja var izraisīt dehidratāciju. Pacienti regulāri jānovēro, lai nodrošinātu atbilstošu hidratāciju caurejas epizožu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepārejošas caurejas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt vai izbeigt terapiju.

Aknu uzraudzība

Ar odeviksibatu ārstētiem pacientiem tika novēroti paaugstināti aknu enzīmu un bilirubīna rādītāji. Visiem pacientiem pirms odeviksibata lietošanas uzsākšanas ieteicams novērtēt aknu funkcionālos testus, veicot kontroli atbilstoši standarta klīniskajai praksei.

Pacientiem ar paaugstinātiem aknu funkcionālo testu rezultātiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe *Child-Pugh* klasifikācijā) jāapsver biežāka kontrole.

Taukos šķīstošo vitamīnu uzsūkšanās

Visiem pacientiem pirms odeviksibata terapijas uzsākšanas ieteicams novērtēt taukos šķīstošo vitamīnu (TŠV) (A, D, E vitamīnu) koncentrāciju un starptautisko standartizēto koeficientu (INR; *international normalised ratio*), veicot kontroli atbilstoši standarta klīniskajai praksei. Ja tiek diagnosticēts TŠV deficīts, jānozīmē papildu terapija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar transportvielu saistīta mijiedarbība

Odeviksibats ir izplūdes transportvielas P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Pieaugušām veselām pētāmajām personām, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru itrakonazolu, vienreizējas odeviksibata 7200 µg devas kopējā iedarbība plazmā palielinājās par aptuveni 50–60 %. Šo pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Cita potenciāli nozīmīga ar transportvielām saistīta mijiedarbība *in vitro* netika konstatēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar citohromu P450 saistīta mijiedarbība

In vitro odeviksibats nebija CYP enzīmu induktors (skatīt 5.2. apakšpunktu).

In vitro pētījumos pierādīja, ka odeviksibats ir CYP3A4/5 inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušām veselām pētāmajām personām vienlaicīga odeviksibata lietošana samazināja iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāta) zemlīknes laukumu (AUC) par 30 % un 1-OH-midazolāma kopējo iedarbību par mazāk nekā 20 %. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Mijiedarbības pētījumi ar UDCA un rifampicīnu nav veikti.

Mijiedarbības pētījumā ar lipofīlo kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekli, kas satur etinilestradiolu (EE) (0,03 mg) un levonorgestrelu (LVN) (0,15 mg), kas tika veikts ar pieaugušām veselām sievietēm, vienlaicīga odeviksibata lietošana neietekmēja LVN AUC un samazināja EE AUC par 17 %, ko neuzskata par klīniski nozīmīgu. Mijiedarbības pētījumi ar citām lipofīlām zālēm nav veikti, tāpēc nevar izslēgt ietekmi uz citu taukos šķīstošu zāļu uzsūkšanos.

Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem, kuri saņēma odeviksibatu, novēroja samazinātu taukos šķīstošo vitamīnu koncentrāciju. Jākontrolē taukos šķīstošo vitamīnu koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi pediatriskiem pacientiem nav veikti. Atšķirības starp pieaugušo un pediatrisko populāciju nav sagaidāmas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar odeviksibatu ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par odeviksibata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Odeviksibata lietošana nav ieteicama grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai odeviksibats vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Informācija par odeviksibata izdalīšanos dzīvnieku mātišu pienā nav pietiekama (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar odeviksibatu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Odeviksibats neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija caureja (32,2 %). Citas ziņotās nevēlamās blakusparādības bija viegla vai vidēji smaga bilirubīna (24,8 %), ALAT (14 %) un ASAT (9,1 %) līmeņa paaugstināšanās asinīs, vemšana (16,5 %), sāpes vēderā (11,6 %) un D vitamīna (11 %) un E vitamīna (5 %) līmeņa pazemināšanās.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos konstatētas pacientiem ar PPIH vecumā no 4 mēnešiem līdz 25 gadiem (mediāna 3 gadi un 7 mēneši).

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums PPIH pacientiem

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	caureja ^a , vemšana, sāpes vēderā ^b ,
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts ALAT
	Bieži	hepatomegālija, paaugstināts ASAT
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	D vitamīna deficīts
	Bieži	E vitamīna deficīts

^a Balstoties uz kombinēto caurejas, hemorāģiskas caurejas un mīksts konsistences fecu sastopamības biežumu.^b

Ietver sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera apakšdaļā

ALAT = alanīnaminotransferāze

ASAT = aspartāminotransferāze

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības

Klīniskajos pētījumos visbiežākā kuņģa un zarnu trakta nevēlamā blakusparādība bija caureja. Tādas nevēlamās blakusparādības kā caureja, hemorāģiska caureja un mīksts konsistences fekalijas bija īslaicīgas, lielākā daļa notikumu ilga ≤ 5 dienas. Lielākā daļa caurejas gadījumu bija viegli vai vidēji smagi un mazāk būtiski.

Ziņots par caurejas dēļ nepieciešamu devas samazināšanu, terapijas pārtraukšanu un izbeigšanu, kad dažiem pacientiem caurejas dēļ bijusi nepieciešama intravenoza vai perorāla hidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citi bieži ziņoti kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi bija vemšana un sāpes vēderā (tai skaitā sāpes vēdera augšdaļā un apakšdaļā) - visi gadījumi bijuši mazāk būtiski, viegli vai vidēji smagi un parasti bez nepieciešamības pielāgot devu.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Biežākās aknu nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts bilirubīna, ASAT un ALAT līmenis asinīs. Lielākā daļa no tām bija vieglas vai vidēji smagas. Pacientiem ar PPIH, kas ārstēti ar odeviksibatu, tika novērota terapijas pārtraukšana paaugstinātu aknu funkcionālo testu dēļ. Lielākā daļa ALAT, ASAT un bilirubīna rādītāju noviržu no normas bija saistītas ar pamatslimību, kā arī ar periodiskām vienlaicīgām vīrusu vai infekciozām slimībām, kas šī vecuma pacientiem ir biežas, tāpēc ieteicams regulāri veikt aknu funkcionālos testus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Samazinātas žultsskābju nonāksanas zarnās un malabsorbcijas dēļ pacientiem ar PPIH pastāv paaugstināts taukos šķīstošo vitamīnu nepietiekamības risks. (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ilgstošas ārstēšanas ar odeviksibatu laikā tika novēroti samazināti vitamīnu rādītāji; vairums šo pacientu reaģēja uz vitamīnu atbilstošu papildu lietošanu. Šie notikumi bija viegli, un to dēļ odeviksibata lietošana nebija jāizbeidz.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, ko izraisa zāļu zināmā farmakodinamiskā iedarbība, galvenokārt caureja un ietekme uz kuņģa-zarnu traktu.

Klīniskajos pētījumos veselām pētāmām personām lietotā maksimālā deva bija 10 000 µg odeviksibata vienreizējas devas veidā, un tā neradīja nekādas nevēlamas sekas.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un pēc nepieciešamības jāuzsāk uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: A05AX05

Darbības mehānisms

Odeviksibats ir atgriezenisks, spēcīgs, selektīvs līkumainās zarnas žultsskābju transportvielas (IBAT; *ileal bile acid transporter*) inhibitors.

Farmakodinamiskā iedarbība

Odeviksibats darbojas lokāli likumainās zarnas distālajā daļā, samazinot žultsskābju atpakaļsaisti un palielinot žultsskābju izvadīšanu caur resno zarnu, kā rezultātā pazeminās žultsskābju koncentrācija serumā. Žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanās apmērs nekorelē ar sistēmisko farmakokinētiku (FK).

Klīniskā efektivitāte

Bylvay efektivitāti pacientiem ar PPIH vērtēja divos 3. fāzes klīniskajos pētījumos un 2. fāzes devas noteikšanas pētījumā (A4250-003) pediatriem pacientiem ar holestātisku aknu slimību, tostarp PPIH. Pētījums A4250-005 bija 24 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas veikts 62 pacientiem ar apstiprinātu 1. vai 2. tipa PPIH diagnozi. Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti placebo, 40 vai 120 µg/kg dienā odeviksibata lietošanai un stratificēti atbilstoši PPIH tipam (1. vai 2.) un vecumam (no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, no 6 līdz 12 gadiem un no 13 līdz ≤ 18 gadiem). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar patoloģiskām ABCB11 gēna izmaiņām, kas nosaka pilnīgu BSEP proteīna trūkumu, kā arī pacienti, kuriem ALAT koncentrācija bija > 10 × NAR vai bilirubīna koncentrācija bija > 10 × NAR. Žults novirzīšanas operācija iepriekš bija veikta 13 % pacientu. Pacienti, kuri bija pabeiguši dalību pētījumā A4250-005, bija piemēroti iekļaušanai pētījumā A4250-008, kas bija 72 nedēļu ilgs, atklāts pētījuma pagarinājums. Pētījumā A4250-008 tika iekļauti kopumā 116 pacienti, tostarp 37 pacienti, kas odeviksibatu saņēma pētījumā A4250-005, un 79 pacienti, kas iepriekš nebija ārstēti. Tika analizēti pētījuma A4250-005 rezultāti un apvienoti pētījumu A4250-005 un A4250-008 dati, tādējādi iegūstot datus par 96 nedēļu ārstēšanu pacientiem, kuri pabeidza ārstēšanu ar odeviksibatu abos pētījumos. Primārais mērķa kritērijs pētījumos A4250-005 un A4250-008 bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā žultsskābju koncentrācija serumā tukšā dūšā bija pazeminājusies par vismaz 70 % vai tas bija ≤ 70 µmol/l.

Pozitīvu niezes vērtējumu īpatsvars pacienta līmenī 24 nedēļu terapijas periodā, kas noteikts, izmantojot novērotāja ziņoto iznākumu (ObsRO; *observer-reported outcome*), bija sekundārais mērķa kritērijs. Pozitīvs niezes vērtējums bija ≤ 1 vai uzlabošanās par vismaz 1 punktu, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Niezi vērtēja no rīta un vakarā, izmantojot 5 punktu skalu (0–4). Papildu sekundārie mērķa kritēriji bija izmaiņas no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas beigām, vērtējot augšanu, miega parametrus (saskaņā ar ObsRO) un ALAT koncentrāciju.

Pacientu vecuma mediāna (diapazons) pētījumā A4250-005 bija 3,2 (0,5–15,9) gadi; 50 % bija vīrieši un 84 % bija baltās rases pārstāvji. 27 % pacientu bija 1. tipa PPIH, bet 73 % pacientu – 2. tipa PPIH. Pētījuma sākumā 81 % pacientu tika ārstēti ar UDCA, 66 % ar rifampicīnu un 89 % ar UDCA un/vai rifampicīnu. Pētījuma sākumā aknu darbības traucējumus pēc *Child-Pugh* klasifikācijas 66 % pacientu vērtēja kā vieglus, bet 34 % pacientu – kā vidēji smagus. Pētījuma sākumā vidējais (SN) aGFA bija 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Pētījuma sākumā vidējā (SN) ALAT, ASAT un bilirubīna koncentrācija bija attiecīgi 99 (116,8) V/l, 101 (69,8) V/l un 3,2 (3,57) mg/dl. Pētījuma sākumā vidējais (SN) niezes vērtējums (diapazons: 0–4) un žultsskābju koncentrācija serumā ar odeviksibatu ārstētiem pacientiem (attiecīgi 2,9 [0,089] un 252,1 [103,0] µmol/l) un ar placebo ārstētiem pacientiem (attiecīgi 3,0 [0,143] un 247,5 [101,1] µmol/l) bija līdzīga. 3. fāzes populācijas demogrāfiskie un dalības sākuma apvienotie rādītāji kopumā atbilda pētījuma A4250-005 populācijas rādītājiem. 36 (30 %) pacientiem bija 1. tipa PPIH, 70 (58 %) bija 2. tipa PPIH, 7 (6 %) bija 3. tipa PPIH, 4 (3 %) bija PPIH epizodiskā forma, un 2 (2 %) pacientiem bija attiecīgi 4. tipa PPIH un 6. tipa PPIH.

4. tabulā redzams pētījuma A4250-005 galveno efektivitātes rezultātu salīdzinājums starp odeviksibatu un placebo. Šie dati par 24 nedēļu ārstēšanas periodu grafiski ir attēloti 1. attēlā (žultsskābju koncentrācija serumā) un 2. attēlā (kasīšanās vērtējums).

4. tabula. Galveno odeviksibata un placebo efektivitātes rezultātu salīdzinājums pētījuma A4250-005 24 nedēļu ārstēšanas periodā pacientiem ar PPIH

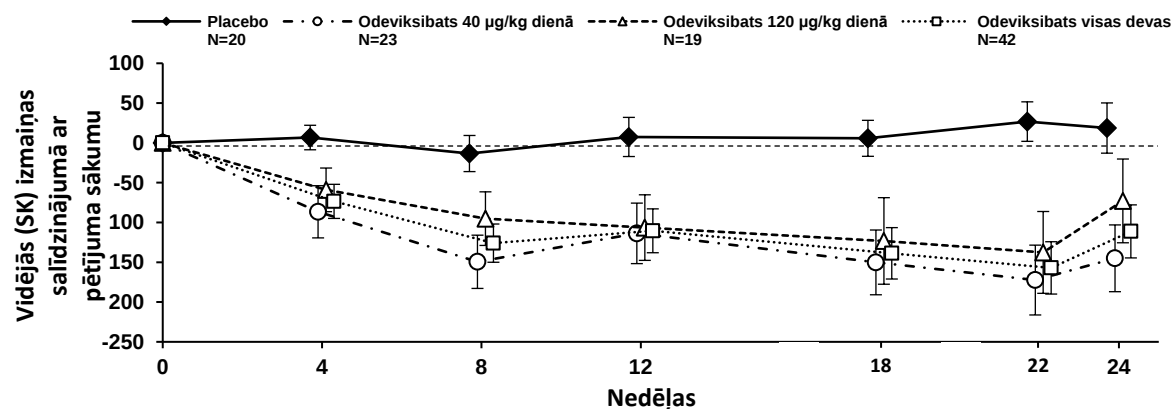
Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (N=20)	Odeviksibats		
		40 µg/kg dienā (N=23)	120 µg/kg dienā (N=19)	Kopā (N=42)
Tādu pacientu īpatsvars, kuriem ārstēšanas beigās ir pazeminājusies žultsskābju koncentrācija serumā (pacienti, kam konstatēta atbildes reakcija ^a)				
n (%) (95 % TI)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Īpatsvara atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Vienpusējā p vērtība ^b		0,0015	0,0174	0,0015
Pozitīvu niezes novērtējumu īpatsvars ārstēšanas periodā				
Īpatsvars	28,74	58,31	47,69	53,51
Īpatsvara atšķirība (SK) salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^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)

^aPacienti, kam konstatēta atbildes reakcija, tika definēti kā pacienti, kam žultsskābju koncentrācija serumā attiecībā pret sākuma rādītāju bija samazinājusies par vismaz 70 % vai sasniegusi līmeni ≤ 70 µmol/l.

^bPamatojoties uz *Cochran Mantel Haenszel* testu, kas stratificēts atbilstoši PPIH tipam. P vērtības devu grupām ir koriģētas, ņemot vērā daudzējādību.

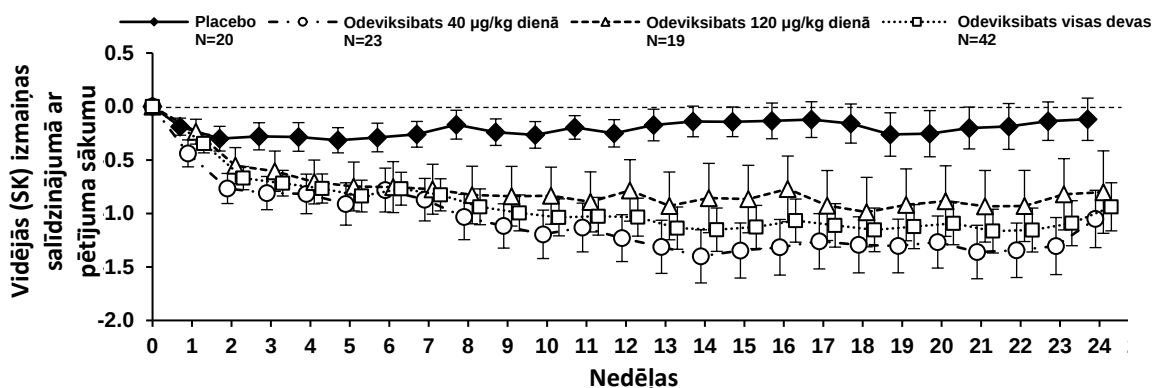
^cPamatojoties uz mazāko kvadrātu vidējām vērtībām no kovariācijas modeļa analīzes, kurā kā kovariācijas tika izmantots niezes vērtējums dienas un nakts laikā pētījuma sākumā, bet fiksētie rādītāji bija terapijas grupa un stratifikācijas faktori (PPIH tips un vecuma kategorija).

1. attēls. Žultsskābju koncentrācijas serumā (µmol/l) vidējās ($\pm$ SK) izmaiņas laika gaitā



Pacientu skaits							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg dienā	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg dienā	19	19	16	16	11	11	15
Visas devas	42	40	37	36	26	25	32

2. attēls. Niezes (kasīšanās) smaguma pakāpes vērtējuma vidējās ($\pm$ SK) izmaiņas no pētījuma sākuma laika gaitā



Pacientu skaits

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg dienā	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg dienā	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14	14
Visas devas	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31	31

Atbilstoši niezes (kasīšanās) mazināšanas rezultātam odeviksibats samazināja tādu dienu procentuālo daudzumu, kad pacientam bija nepieciešami kairinājumu mazinoši līdzekļi. Pacienti daudz retāk bija nepieciešama palīdzība iemiegot, un bija mazāk dienu, kad nepieciešama gulēšana aprūpētāja klātbūtnē. Ārstēšana ar odeviksibatu nodrošināja arī aknu funkcionālo testu rezultātu uzlabošanos salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (5. tabula). Norādīta arī odeviksibata ietekme uz augšanas rādītājiem 24 nedēļu laikā.

5. tabula. Odeviksibata un placebo ar augšanu saistīto efektivitātes rezultātu un aknu bioķīmisko parametru salīdzinājums pētījuma A4250-005 24 nedēļu ārstēšanas periodā pacientiem ar PPIH

Efektivitātes mērķa kritērijs	Placebo (N=20)	Odeviksibats		
		40 µg/kg dienā (N=23)	120 µg/kg dienā (N=19)	Kopā (N=42)
Alaninaminotransferāze (V/l) (vidēji [SK])				
Pētījuma sākums	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Izmaiņas līdz 24. nedēļai	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^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)
Aspartātaminotransferāze (V/l) (vidēji [SK])				
Pētījuma sākums	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Izmaiņas līdz 24. nedēļai	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Kopējais bilirubīns (µmol/l) (vidēji [SK])				
Pētījuma sākums	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Izmaiņas līdz 24. nedēļai	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Auguma Z-skalas rādītāji (vidēji [SK])				
Pētījuma sākums	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Izmaiņas līdz 24. nedēļai	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^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)
Ķermeņa masas Z-skalas rādītāji (vidēji [SK])				
Pētījuma sākums	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Izmaiņas līdz 24. nedēļai	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^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)

^aPamatojoties uz mazāko kvadrātu vidējām vērtībām no atkārtotu mērījumu jauktā modeļa (MMRM; *mixed model for repeated measures*), kurā kā kovariāta izmantota sākotnējā vērtība, bet fiksētie rādītāji ir terapijas grupa, vizīte, terapija atbilstoši vizītei, terapija atbilstoši sākotnējam stāvoklim un stratifikācijas faktori (PPIH tips un vecuma kategorija).

3. fāzes apvienotajā analīzē iedarbības ilguma mediāna 121 pacientam, kam bija lietota vismaz viena odeviksibata deva, bija 102,0 nedēļas. 87 (72 %) no 121 pacienta ārstēšanu ar odeviksibatu saņēma ≥ 72 nedēļas.

24. nedēļā žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanās atbildes reakcija bija 36 % pacientu (N=112); šī iedarbība bija saglabājusies arī 72. nedēļā, kad žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanās atbildes reakcija tika konstatēta 44 % pacientu (N=85). Niezes rādītāji uzlabojās konsekventi par 63,5 % 24. nedēļā (N=102) un par 72,3 % 72. nedēļā (N=76).

Pacientu, kam 72. nedēļā konstatēta žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanās atbildes reakcija, procentuālais daudzums bija 25 % (7 no 28 pacientiem) PPIH1 gadījumā, 49 % (22 no 45 pacientiem) PPIH2 gadījumā un 67 % (8 no 12 pacientiem) pārējo PPIH tipu gadījumā. Pozitīvi niezes vērtējumi pacientu līmenī 72 nedēļu laikā pacientiem ar PPIH1 (n=24) un pacientiem ar PPIH2 (n=43) bija līdzīgi, atbildes reakcijas rādītājiem esot attiecīgi 69 % un 70 %. Pacientu ar pārējo tipu PPIH (PPIH3, PPIH4, PPIH6 un epizodisku PPIH, n=9) apakšgrupā atbildes reakcija bija 91 % pacientu.

Apvienotajā 3. fāzes grupā vidējās (SN) ALAT, ASAT un kopējā bilirubīna līmeņa izmaiņas attiecībā pret dalības sākuma rādītāju 72. nedēļā bija attiecīgi -25,88 (119,18) V/l (n=78), -9,38 (69,279) V/l (N=79) un -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dl) (n=79). GGT rezultāti bija mainīgi. Konsekvents un būtisks palielinājuma uzlabojums bija vērojams ilglaicīgākā ārstēšanā ar odeviksibatu. Vidējie auguma

un ķermeņa masas Z-skalas rādītāji 72. nedēļā uzlabojās līdz attiecīgi -1,26 un -0,75, kas nozīmēja vidējās (SN) izmaiņas par attiecīgi 0,44 (0,705) (n=76) un 0,42 (0,762) (n=77).

Reģistrācija “izņēmuma kārtā”

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Odeviksibata uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir minimāla; dati par absolūto biopieejamību cilvēkiem nav pieejami, un aprēķinātā relatīvā biopieejamība ir < 1 %. Maksimālā odeviksibata koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) tiek sasniegta 1 līdz 5 stundu laikā. Simulētās $C_{\max}$ vērtības pediatriiskā PPIH pacientu populācijā 40 un 120 $\mu\text{g/kg}$ dienas devām ir attiecīgi 0,211 ng/ml un 0,623 ng/ml, un AUC vērtības bija attiecīgi $2,26 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ un $5,99 \text{ ng} \times \text{h/ml}$. Odeviksibata kumulācija pēc lietošanas vienreiz dienā ir minimāla.

Uztura ietekme

Odeviksibata sistēmiskā iedarbība nenosaka tā efektivitāti. Tādēļ devas pielāgošana uztura radītās ietekmes dēļ nav nepieciešama. Lietojot kopā ar treknu maltīti (800 – 1000 kalorijas, aptuveni 50 % maltītes kopējā kaloriju daudzuma no taukiem), $C_{\max}$ un AUC_{0-24} samazinājās attiecīgi par aptuveni 72 % un 62 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Kad odeviksibats tika izvērts uz ābolu biezeņa, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, novēroja $C_{\max}$ un AUC_{0-24} samazināšanos attiecīgi par aptuveni 39 % un 36 %. Tā kā nepastāv FK/FD saistība un, lai lietotu odeviksibata kapsulu jaunākiem bērniem, tās saturs ir jāuzber uz ēdiena, odeviksibatu var lietot kopā ar uzturu.

Izkliede

Vairāk nekā 99 % odeviksibata saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vidējais, atbilstoši ķermeņa masai koriģētais šķietamais izklijes tilpums (V/F) pediatriiskiem pacientiem dozēšanas shēmām 40 un 120 $\mu\text{g/kg}$ dienā ir attiecīgi 40,3 un 43,7 l/kg.

Biotransformācija

Odeviksibata metabolisms cilvēka organismā ir minimāls.

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas 3000 μg radioloģiski iezīmētas odeviksibata devas lietošanas veseliem pieaugušajiem fecēs tika konstatēti vidēji 82,9 % lietotās devas, bet urīnā vidēji mazāk nekā 0,002 % lietotās devas. Tika noteikts, ka vairāk nekā 97 % no fecēs konstatētās radioaktivitātes veido neizmainīts odeviksibats.

Atbilstoši vidējai ķermeņa masai normalizētais šķietamais kopējais klīrenss CL/F pediatriiskiem pacientiem, lietojot 40 un 120 $\mu\text{g/kg}$ dienā, ir attiecīgi 26,4 un 23,0 l/kg stundā, un vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2,5 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devas, $C_{\max}$ un AUC_{0-t} palielinās devai proporcionāli. Taču tā kā mainība dažādiem indivīdiem ir liela un sasniedz aptuveni 40 %, nav iespējams precīzi aprēķināt proporcionalitāti devai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Tā kā odeviksibats iedarbojas kuņģa-zarnu traktā, saistība starp sistēmisku iedarbību un klīnisko ietekmi nav novērota. Turklāt saistību starp devu un atbildes reakciju pētītajā devu diapazonā 10–200 µg/kg dienā un farmakodinamikas (FD) rādītājiem C4 un FGF19 nebija iespējams konstatēt.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas odeviksibata farmakokinētikas atšķirības, kas būtu atkarīgas no vecuma, dzimuma vai rases.

Aknu darbības traucējumi

Lielākajai daļai PPIH pacientu bija noteiktas pakāpes slimības izraisīti aknu darbības traucējumi. Odeviksibata metabolisms aknās nav būtisks odeviksibata eliminācijas komponents. Analizējot ar placebo kontrolēta pētījuma datus par pacientiem ar 1. un 2. tipa PPIH, netika konstatēta vieglu aknu darbības traucējumu (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) klīniski nozīmīga ietekme uz odeviksibata farmakokinētiku. Lai gan pediatriem pacientiem ar PPIH un B pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas atbilstošiem aknu darbības traucējumiem atbilstoši ķermeņa masai koriģētās CL/F vērtības bija mazākas un atbilstoši ķermeņa masai koriģētās V/F vērtības bija lielākas nekā veselām pētāmām personām, drošuma profils pacientu grupām bija līdzīgs. Pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Klīnisko datu par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav, taču paredzams, ka nieru darbības traucējumu ietekme būs neliela, jo sistēmiskā iedarbība ir neliela un odeviksibats neizdalās ar urīnu.

In vitro pētījumi

In vitro pētījumos odeviksibats klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibēja CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 vai 2D6, taču pierādīja, ka tas ir CYP3A4/5 inhibitors.

Odeviksibats neinhibē transportvielu P-gp, krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP; *breast cancer resistance protein*), organisko anjonu transportvielu (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organisko katjonu transportvielu (OCT2), vairāku zāļu un toksīnu izplūdes transportvielu (MATE1 vai MATE2-K).

Odeviksibats nav BCRP substrāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, ko nenovēroja klīniskajos pētījumos, bet ko novēroja dzīvniekiem pie klīniskai iedarbībai līdzīgas iedarbības pakāpes, un kuras, iespējams, ir nozīmīgas klīniskas lietošanas gadījumā:

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Grūsnām Jaunzēlandes baltajām trusenēm divos gadījumos pēc odeviksibata lietošanas augļa organoģenēzes perioda laikā pie iedarbības pakāpes, kas $\geq 2,3$ reizes pārsniedza paredzēto klīnisko iedarbību (atbilstoši kopējā plazmā esošā odeviksibata AUC_{0-24}), novēroja agrīnu atnešanos/abortu. Visās devu grupās konstatēja mātītes ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos (īslaicīgu pie iedarbības pakāpes, kas 1,1 reizi pārsniedza paredzamo devu).

Sākot ar iedarbības pakāpi, kas 1,1 reizi pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam (atbilstoši kopējā plazmas odeviksibata AUC_{0-24}), 7 augļiem (1,3 % no visiem odeviksibata iedarbībai pakļautajiem augļiem) visās devu grupās konstatēja kardiovaskulārus defektus (t. i., kambara divertikulu, mazu kambari un paplašinātu aortas loku). Lietojot odeviksibatu grūsnām žurkām, nekonstatēja šādas anomālijas. Ņemot vērā trušiem konstatētās izmaiņas, nevar izslēgt odeviksibata ietekmi uz kardiovaskulāro attīstību.

Pētījumos ar žurkām pie iedarbības pakāpes, kas 133 reizes pārsniedz paredzamo klīnisko iedarbību (atbilstoši kopējā plazmas odeviksibata AUC_{0-24}), arī žurku jaunuļiem (pie iedarbības pakāpes, kas 63 reizes pārsniedz cilvēkam paredzamo iedarbību) odeviksibats neietekmēja reproduktīvo funkciju, fertilitāti, embrija un augļa attīstību.

Informācija par odeviksibata izdalīšanos dzīvnieku mātišu pienā nav pietiekama.

Odeviksibata esamība mātišu pienā pētījumos ar dzīvniekiem netika noteikta. Pre- un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā žurkām pierādīja iedarbību uz laktējošu mātišu mazuļiem (3,2–52,1 % no odeviksibata koncentrācijas laktējošu mātišu plazmā). Tādēļ iespējams, ka odeviksibatu var konstatēt mātišu pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze Ph.Eur.

Kapsulas apvalks

Bylvay 200 µg un 600 µg cietās kapsulas
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Bylvay 400 µg un 1200 µg cietās kapsulas
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar drošu pret viltojumiem, bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai novērtētu, vai ārstēšana ar odeviksibatu aizkavē ķirurģisku žults novirzīšanu (SBD; <i>surgical biliary diversion</i>) un/vai aknu transplantāciju (OLT), veicot atbilstošu salīdzināšanu ar neārstētiem	Katru gadu jāiesniedz starpziņojumi un ikgadējas

Apraksts	Izpildes termiņš
PPIH pacientiem, RAĪ atbilstoši apstiprinātam protokolam ir jāveic pētījums, izmantojot datus no slimības reģistra, kurā iekļauti 6 mēnešus veci vai vecāki pacienti ar progresējošu pārmantotu intrahepātisku holestāzi (PPIH), un jāiesniedz tā rezultāti.	atkārtotas izvērtēšanas rezultāti.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 200 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bylvay 200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Bylvay 200 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS 200 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bylvay 200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 400 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bylvay 400 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Bylvay 400 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 400 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 400 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/21/1566/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 600 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 600 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bylvay 600 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 600 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 600 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 1200 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1566/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Bylvay 1200 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 1200 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bylvay 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/21/1566/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Bylvay 200 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 400 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 600 mikrogramu cietās kapsulas
Bylvay 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibatam

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām (par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās).

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bylvay un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bylvay lietošanas
3. Kā lietot Bylvay
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bylvay
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bylvay un kādam nolūkam tās lieto

Bylvay satur aktīvo vielu odeviksibatu. Odeviksibats ir zāles, kas veicina par žultsskābēm sauktu vielu izvadīšanu no organisma. Žultsskābes ir gremošanas šķidrums, ko sauc par žulti, sastāvdaļas, kas veidojas aknās un izdalās zarnās. Odeviksibats bloķē mehānismu, ar kura palīdzību parasti notiek šo vielu reabsorbcija no zarnām pēc tam, kad tās savu darbu ir padarījušas. Tādējādi šīs vielas ar fecēm izdalās no organisma.

Bylvay lieto, lai ārstētu progresējošu pārmantotu intrahepatisku holestāzi (PPIH) pacientiem no 6 mēnešu vecuma. PPIH ir aknu slimība, ko izraisa žultsskābju uzkrāšanās (holestāze), kas laika gaitā pastiprinās un ko bieži pavada stipra nieze.

2. Kas Jums jāzina pirms Bylvay lietošanas

Nelietojiet Bylvay šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret odeviksibatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Bylvay lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- diagnosticēts pilnīgs žults sāļu eksporta sūkņa proteīna trūkums vai tā nefunkcionēšana;
- smagi aknu darbības traucējumi;
- samazināts kuņģa vai zarnu kustīgums vai samazināta žultsskābju cirkulācija starp aknām, žulti un tievajām zarnām zāļu lietošanas, ķirurģisku manipulāciju vai citu slimību, nevis PPIH dēļ, jo tad var mazināties odeviksibata efektivitāte.

Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums Bylvay lietošanas laikā rodas caureja. Pacientiem, kuriem ir caureja, organisma atūdeņošanās novēršanai ieteicams dzert pietiekami daudz šķidruma.

Lietojot Bylvay, aknu funkcionālajos testos var novērot paaugstinātu aknu enzīmu līmeni. Pirms Bylvay lietošanas, ārsts noteiks aknu funkciju, lai pārbaudītu, cik labi darbojas aknas. Ārsts veiks regulāras pārbaudes, lai kontrolētu aknu darbību.

Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts Jums var noteikt arī A, D un E vitamīna koncentrāciju asinīs un INR (*international normalised ratio*, starptautisko standartizēto koeficientu, ko izmanto asiņošanas riska noteikšanā).

Bērni

Bylvay nav ieteicamas zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam, jo nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Bylvay

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšana ar odeviksibatu var ietekmēt tādu taukos šķīstošo vitamīnu kā A, D, un E vitamīna un dažu zāļu uzsūkšanos.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bylvay lietošana nav ieteicama grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Nav zināms, vai odeviksibats var izdalīties mātes pienā un ietekmēt zīdaiņi. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no ārstēšanas ar Bylvay, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu zīdaiņim un Bylvay sniegto ieguvumu mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Bylvay neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Bylvay

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājjiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi progresējošas aknu slimības ar samazinātu žults plūsmu ārstēšanā.

Bylvay devu nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Ārsts noteiks, cik un kāda stipruma kapsulas Jums jālieto.

Ieteicamā deva ir

- 40 mikrogrami odeviksibata uz kilogramu ķermeņa masas vienreiz dienā.
- Ja pēc 3 mēnešiem zāļu iedarbība nav pietiekami laba, ārsts Jums devu var palielināt līdz 120 mikrogramiem odeviksibata uz kilogramu ķermeņa masas (ne vairāk kā 7200 mikrogramu vienreiz dienā).

Atšķirīgas devas pieaugušajiem nav ieteicamas.

Lietošanas veids

Lietojiet kapsulas vienreiz dienā no rīta kopā ar uzturu vai bez tā.

Visas kapsulas var vai nu norīt veselas, uzdzerot glāzi ūdens, vai atvērt un to saturu uzbērt uz ēdiena vai iebērt vecumam atbilstošā šķidrumā (piem., krūts pienā, maisījumā zīdaiņiem vai ūdenī).

Lielākās 200 un 600 mikrogramu kapsulas ir paredzētas, lai tās atvērtu un to saturu izbērtu uz ēdiena vai iebērtu vecumam atbilstošā šķidrumā, taču tās var norīt arī veselas.

Mazākās 400 un 1200 mikrogramu kapsulas ir paredzētas, lai norītu tās veselas, taču tās var atvērt un to saturu izbērt uz ēdiena vai iebērt vecumam atbilstošā šķidrumā.

Detalizēti norādījumi par kapsulu atvēršanu un satura uzbēršanu uz ēdiena vai iebēršanu šķidrumā atrodami šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja pēc 6 mēnešus ilgas nepārtrauktas lietošanas katru dienu zāles nebūs uzlabojušas Jūsu stāvokli, ārsts Jums ieteiks citu ārstēšanu.

Ja esat lietojis Bylvay vairāk nekā noteikts

Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz Bylvay.

Iespējamie pārdozēšanas simptomi ir caureja, kuņģa un zarnu darbības traucējumi.

Ja esat aizmirsis lietot Bylvay

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Parastajā laikā lietojiet nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Bylvay

Nepārtrauciet Bylvay lietošanu bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādībām var būt šāds biežums:

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja, tostarp caureja ar asiņu piejaukumu vēdera izejai, mīksta vēdera izeja;
- vemšana;
- sāpes vēderā.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- palielinātas aknas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bylvay

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bylvay satur

- Aktīvā viela ir odeviksibats.
Katra Bylvay 200 mikrogramu cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra Bylvay 400 mikrogramu cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra Bylvay 600 mikrogramu cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra Bylvay 1200 mikrogramu cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- Kapsulas saturs
Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze

Kapsulas apvalks

Bylvay 200 mikrogramu un 600 mikrogramu cietās kapsulas
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Bylvay 400 mikrogramu un 1200 mikrogramu cietās kapsulas
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Bylvay ārējais izskats un iepakojums

Bylvay 200 mikrogramu cietās kapsulas

0. izmēra kapsulas (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka “A200”.

Bylvay 400 mikrogramu cietās kapsulas
3. izmēra kapsulas (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka "A400".

Bylvay 600 mikrogramu cietās kapsulas
0. izmēra kapsulas (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A600".

Bylvay 1200 mikrogramu cietās kapsulas
3. izmēra kapsulas (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A1200".

Bylvay cietās kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelē ar drošu pret viltojumiem, bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Ražotājs

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

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

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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

Deutschland, Österreich

Nederland

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

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

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

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

France
Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

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

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

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

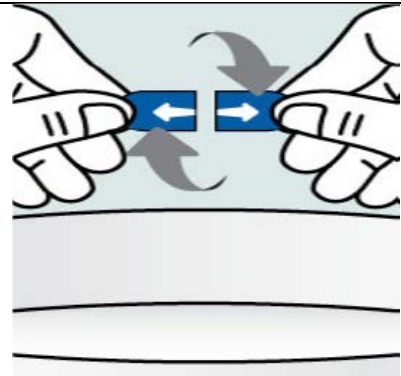
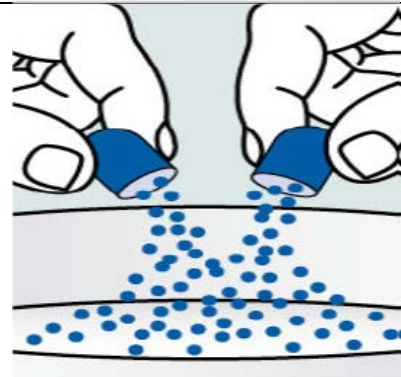
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Norādījumi

Norādījumi par kapsulu atvēršanu un satura uzbēršanu ēdienam:

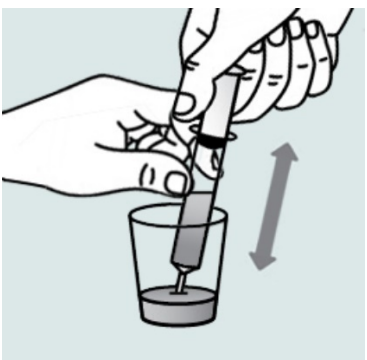
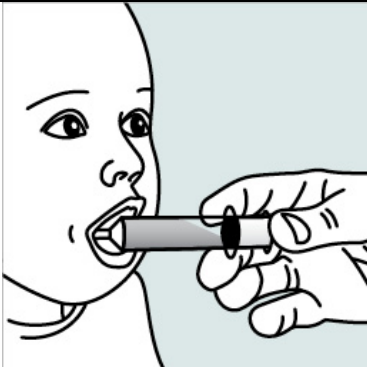
1. solis: Ielieciet bļodiņā nedaudz mīksta ēdiena (2 ēdamkarotes/30 ml jogurta, ābolu biezeņa, banānu vai burkānu biezeņa, šokolādes pudiņa, rīsu pudiņa vai auzu pārslu biezputras). Ēdienam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam.

	2. solis: • Turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem un grieziet tos pretējos virzienos.
	3. solis: • Velciet galus katru uz savu pusi, lai saturu iebērtu bļodiņā ar mīkstu ēdienu. • Lai izbērtu visas peletes, viegli jāuzsit pa kapsulu. • Atkārtojiet iepriekšējās darbības, ja devai nepieciešams vairāk par vienu kapsulu.
	4. solis: • Viegli iemaisiet kapsulas saturu mīkstajā ēdienā.
• Visa deva jāizlieto uzreiz pēc iemaisīšanas. Neuzglabājiēt maisījumu lietošanai vēlāk. • Pēc devas lietošanas jāuzdzer glāze ūdens. • Izmetiet tukšos kapsulu apvalkus.	

Norādījumi par kapsulu atvēršanu un satura iebēršanu vecumam atbilstošā šķidrumā:

Lietošanai neizmantojiet pudeli vai “snīpīškrūzi”, jo peletes neies cauri atvērumam. Peletes šķidrumos neizšķīst.

Ja Jums lietošanai mājās nav piemērotas perorālās šļirces, sazinieties ar aptieku.

	1. solis: • Turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem un grieziet tos pretējos virzienos. • Velciet galus pretējos virzienos un iebēriet saturu nelielā krūzītē vai glāzē. Lai izbērtu visas peletes, viegli jāuzsit pa kapsulu. Atkārtojiet šīs darbības, ja devai nepieciešams vairāk par vienu kapsulu.
	• Pievienojiet 1 tējkaroti (5 ml) vecumam atbilstoša šķidruma (piem., krūts piena, piena maisījuma zīdaiņiem vai ūdens). • Atstājiēt peletes šķidrumā apmēram 5 minūtes, lai tās pilnībā izmirktu (peletes neizšķīdīs).
	2. solis: • Pēc 5 minūtēm pilnībā ievietojiet perorālās šļirces galu sajaukšanas krūzītē. • Lēni velkot šļirces virzuli, ievēlciēt šķidruma un pelešu maisījumu šļircē. Tad, lēni spiežot virzuli uz leju, izspiediet šķidruma un pelešu maisījumu atpakaļ sajaukšanas krūzītē. Veiciet šo darbību 2 līdz 3 reizes, lai peletes pilnībā sajauktos ar šķidrumu.
	3. solis: Velkot šļirces galā esošo virzuli, ievēlciēt visu saturu perorālajā šļircē.
	4. solis: • Ievietojiet perorālās šļirces galu bērna mutes priekšējā daļā starp mēli un mutes dobuma sānu daļu un pēc tam, viegli paspiežot virzuli uz leju, ievadiet šķidruma un pelešu maisījumu starp bērna mēli un mutes dobuma sānu daļu. Neievadiet šķidruma un pelešu maisījumu bērna rīkles aizmugurējā daļā, jo tādējādi ir iespējama atvemšana vai aizrīšanās.
• Ja sajaukšanas krūzītē paliek pelešu un šķidruma maisījums, atkārtojiet 3. un 4. soli līdz brīdim, kad ievadīta visa deva. • Visa deva jāizlieto uzreiz pēc iemaisīšanas. Neuzglabājiēt šķidruma un pelešu maisījumu lietošanai vēlāk. • Pēc zāļu devas lietošanas iedodiet uzdzert krūts pienu, piena maisījumu zīdaiņiem vai citu vecumam atbilstošu šķidrumu.	

- Izmetiet tukšos kapsulu apvalkus.