

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 200 mikrogramów kapsułki twarde  
Bylvay 400 mikrogramów kapsułki twarde  
Bylvay 600 mikrogramów kapsułki twarde  
Bylvay 1 200 mikrogramów kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Bylvay 200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 200 mikrogramom odewiksybatu.

### Bylvay 400 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 400 mikrogramom odewiksybatu.

### Bylvay 600 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 600 mikrogramom odewiksybatu.

### Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 1200 mikrogramom odewiksybatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda

### Bylvay 200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze kości słoniowej i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A200”.

### Bylvay 400 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A400”.

### Bylvay 600 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze kości słoniowej; z czarnym nadrukiem „A600”.

### Bylvay 1200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem; z czarnym nadrukiem „A1200”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Bylvay jest wskazany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PFIC.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Odewiksybat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Tabela 1 przedstawia moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 40 µg/kg mc. na dobę.

**Tabela 1: Liczba kapsułek produktu leczniczego Bylvay potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 40 µg/kg mc. na dobę**

| Masa ciała (kg) | Liczba kapsułek 200 µg |     | Liczba kapsułek 400 µg |
|-----------------|------------------------|-----|------------------------|
| 4 do <7,5       | <b>1</b>               | lub | nd.                    |
| 7,5 do <12,5    | <b>2</b>               | lub | 1                      |
| 12,5 do <17,5   | <b>3</b>               | lub | nd.                    |
| 17,5 do <25,5   | <b>4</b>               | lub | 2                      |
| 25,5 do <35,5   | <b>6</b>               | lub | <b>3</b>               |
| 35,5 do <45,5   | <b>8</b>               | lub | <b>4</b>               |
| 45,5 do <55,5   | <b>10</b>              | lub | <b>5</b>               |
| ≥55,5           | <b>12</b>              | lub | <b>6</b>               |

Moc/liczba kapsułek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania.

#### *Zwiększanie dawki*

Po rozpoczęciu leczenia odewiksybatem u niektórych pacjentów może stopniowo zmniejszać się nasilenie świądu i stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę (patrz punkt 4.4.).

Tabela 2 przedstawia moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 120 µg/kg mc. na dobę, przy maksymalnej dawce dobowej równej 7 200 µg.

**Tabela 2: Liczba kapsułek produktu leczniczego Bylvay potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 120 µg/kg mc. na dobę**

| Masa ciała (kg) | Liczba kapsułek 600 µg |     | Liczba kapsułek 1 200 µg |
|-----------------|------------------------|-----|--------------------------|
| 4 do <7,5       | <b>1</b>               | lub | nd.                      |
| 7,5 do <12,5    | <b>2</b>               | lub | 1                        |
| 12,5 do <17,5   | <b>3</b>               | lub | nd.                      |
| 17,5 do <25,5   | <b>4</b>               | lub | 2                        |
| 25,5 do <35,5   | 6                      | lub | <b>3</b>                 |
| 35,5 do <45,5   | 8                      | lub | <b>4</b>                 |
| 45,5 do <55,5   | 10                     | lub | <b>5</b>                 |
| ≥55,5           | 12                     | lub | <b>6</b>                 |

Moc/liczba kapsułek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania.

W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki odewiksybatu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, ale tak aby nie przekroczyć jednej dawki na dobę.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania odewiksybatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD), którzy wymagają hemodializy (patrz punkt 5.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z PFIC i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha). U takich pacjentów niezbędna może być dodatkowa kontrola pod kątem działań niepożądanych po podaniu odewiksybatu (patrz punkt 4.4).

##### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności odewiksybatu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Bylvay jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy należy przyjmować rano, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Większe kapsułki 200 µg i 600 µg należy otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub do płynu, ale można je także połykać w całości.

Mniejsze kapsułki 400 µg i 1 200 µg należy połykać w całości, ale można je także otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub do płynu.

W przypadku połykania kapsułek w całości pacjent powinien przyjmować je rano i popijać szklanką wody.

##### Podawanie w półpłynnych produktach spożywczych

W przypadku otwierania kapsułek i wsypywania ich zawartości na półpłynny produkt spożywczy pacjent powinien:

- umieścić w miseczce niewielką ilość (30 ml/2 łyżki) półpłynnego produktu spożywczego (jogurt, mus jabłkowy, owsianka, puree z banana lub marchewki, budyń czekoladowy lub kleik ryżowy). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub być schłodzony;
- przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach, by otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość do miseczki. Kapsułkę należy delikatnie postukać, aby wysypać całą zawartość;
- powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki;
- delikatnie zmieszać łyżeczką zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym;
- przyjąć całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później;
- po przyjęciu dawki wypić szklankę wody;
- wyrzucić wszystkie puste kapsułki.

#### Podawanie w płynach (wymaga stosowania strzykawki doustnej)

W przypadku otwierania kapsułek i wsypania ich zawartości do płynu opiekun powinien:

- trzymać kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach, by otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość do małego kubka. Kapsułkę należy delikatnie postukać, aby wysypać całą zawartość;
- powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki;
- dodać 1 łyżeczkę (5 ml) płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleko matki, mleko modyfikowane lub woda). Pozostawić zawartość kapsułki w płynie na około 5 minut, aby umożliwić całkowite jej zwilżenie (zawartość kapsułki nie rozpuści się);
- po 5 minutach umieścić całą końcówkę strzykawki doustnej w małym kubku. Powoli pociągnąć tłok strzykawki w górę, aby pobrać do strzykawki mieszaninę płynu i zawartości kapsułki. Delikatnie nacisnąć tłok ponownie w dół, aby wycisnąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki z powrotem do małego kubka. Powtórzyć czynność 2 do 3 razy, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości kapsułki z płynem (zawartość kapsułki nie rozpuści się);
- pobrać całą zawartość małego kubka do strzykawki, pociągając za tłok na końcu strzykawki;
- umieścić końcówkę strzykawki w przedniej części jamy ustnej dziecka, między językiem a policzkiem, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki w miejsce pomiędzy językiem a policzkiem dziecka. Nie wstrzykiwać mieszaniny płynu i zawartości kapsułki do tylnej części gardła dziecka, ponieważ może to spowodować odruch wymiotny lub zadławienie;
- jeśli w małym kubku pozostaną resztki mieszaniny zawartości kapsułki i płynu, powtórzyć poprzednią czynność aż do podania całej dawki. Nie należy zostawiać mieszaniny na później;
- dziecko powinno popić dawkę produktu leczniczego mlekiem matki, mlekiem modyfikowanym lub innym płynem odpowiednim do wieku dziecka;
- wyrzucić wszystkie puste kapsułki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Mechanizm działania odewiksybatu wymaga zachowania jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych i transportu soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych. Choroby, leki lub zabiegi chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego albo jelitowo-wątrobowe krążenie kwasów żółciowych, w tym transport soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych, mogą zmniejszać skuteczność działania odewiksybatu. Z tego względu, np. pacjenci z PFIC2 z całkowitym brakiem lub niewystarczającą czynnością białka pompy eksportu kwasów żółciowych (ang. Bile Salt Export Pump, BSEP) (tj. pacjenci z PFIC2 podtypu BSEP3), nie wykazują reakcji na odewiksybat.

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące odewiksybatu w podtypach PFIC innych niż 1 i 2.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby.

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym podczas leczenia odewiksybatem jest biegunka. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Należy regularnie kontrolować pacjentów, by zapewnić im odpowiednie nawodnienie podczas epizodów biegunki (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów otrzymujących odewiksybat obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy kontrolować wyniki testów czynnościowy wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia odewiksybatem. U pacjentów z podwyższonymi parametrami czynności wątroby należy rozważyć częstszą kontrolę.

W przypadku wszystkich pacjentów przed włączeniem produktu leczniczego Bylvay zaleca się ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Leczenie odewiksybatem może wpływać na wchłanianie produktów leczniczych rozpuszczalnych w tłuszczach (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje zależne od transportera

Odewiksybat jest substratem transportera wypływu, tj. glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych dorosłych jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora P-gp, prowadziło do większej o około 50-60% ekspozycji na odewiksybat w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 7 200 µg odewiksybatu. Wzrost ten nie jest istotny klinicznie. W warunkach *in vitro* nie stwierdzono żadnych innych potencjalnie istotnych interakcji zależnych od transportera (patrz punkt 5.2).

##### Interakcje zależne od cytochromu P-450

W warunkach *in vitro* odewiksybat nie indukował enzymów CYP (patrz punkt 5.2).

Badania *in vitro* wykazały, że odewiksybat jest inhibitorem CYP3A4/5 (patrz punkt 5.2).

U zdrowych dorosłych jednoczesne stosowanie odewiksybatu zmniejszało pole pod krzywą (AUC) doustnego midazolamu (substratu CYP3A4) o 30% i ekspozycję na 1-OH-midazolam o mniej niż 20%, czego nie uważa się za istotne klinicznie.

Nie przeprowadzono badań interakcji z UDCA ani ryfampicyną.

W badaniu interakcji z zastosowaniem lipofilowego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), przeprowadzonym z udziałem dorosłych, zdrowych kobiet, jednoczesne stosowanie odewiksybatu nie miało wpływu na AUC lewonorgestrelu i powodowało zmniejszenie AUC etynyloestradiolu o 17 %, czego nie uważa się za klinicznie istotne. Nie przeprowadzono badań interakcji z zastosowaniem innych lipofilowych produktów leczniczych, dlatego nie można wykluczyć wpływu na wchłanianie innych produktów leczniczych rozpuszczalnych w tłuszczach.

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów otrzymujących odewiksybat obserwowano zmniejszone stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Należy kontrolować stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u dzieci i młodzieży. Nie oczekuje się żadnych różnic między populacją osób dorosłych a populacją dzieci i młodzieży.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia produktem leczniczym Bylvay stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania odewiksybatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Bylvay w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy odewiksybat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Bylvay, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Bylvay nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka, obserwowana u 7% pacjentów.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z PFIC w wieku od 4 miesięcy do 25 lat (mediana 3 lata 7 miesięcy).

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z PFIC**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane                                                  |
|----------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit             | Często                | biegunka, ból brzucha <sup>a</sup> , biegunka krwotoczna, luźne stolce |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych   | Bardzo często         | zwiększenie aktywności AlAT                                            |
|                                        | Często                | hepatomegalia<br>Zwiększenie aktywności AspAT                          |

<sup>a</sup>W tym ból w nadbrzuszu

AlAT = aminotransferaza alaninowa

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego*

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego występowały z 11% częstością u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Bilyay. Działania niepożądane w postaci biegunki, bólu brzucha i luźnych stolców trwały krótko, w większości przez  $\leq 5$  dni; mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni. Wszystkie zgłaszane działania miały charakter łagodny do umiarkowanego i nie miały ciężkiego nasilenia. U dwóch pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci istotnej klinicznie biegunki, definiowanej jako biegunka utrzymująca się przez 21 dni lub dłużej bez innej etiologii, o ciężkim nasileniu, wymagająca hospitalizacji lub stanowiąca istotne zdarzenie natury medycznej, bądź której towarzyszyło odwodnienie wymagające doustnego lub dożylnego podawania płynów i (lub) zastosowania innej interwencji medycznej (patrz punkt 4.4). Przerwanie leczenia z powodu biegunki zgłoszono u 4% pacjentów, a odstawienie produktu leczniczego Bilyay z powodu biegunki u 1%.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może powodować objawy wynikające ze zbyt dużego natężenia znanego działania farmakodynamicznego produktu leczniczego – głównie biegunkę i dolegliwości dotyczące układu pokarmowego.

Maksymalna dawka podawana zdrowym osobom w ramach badań klinicznych wynosiła 10 000 µg odevixybatu w pojedynczej dawce, czemu nie towarzyszyły żadne niepożądane skutki.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kod ATC: A05AX05

### Mechanizm działania

Odewiksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT).

### Działanie farmakodynamiczne

Odewiksybat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Stopień zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy nie koreluje z ogólnoustrojową farmakokinetyką.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Bylvey u pacjentów z PFIC oceniano w ramach dwóch badań fazy III. Pierwsze z nich było 24-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u 62 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PFIC typu 1 lub 2. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo albo odewiksybat w dawce 40 lub 120 µg/kg na dobę i stratyfikowano według typu PFIC (1 lub 2) i wieku (6 miesięcy do 5 lat, 6 do 12 lat i 13 do ≤18 lat). Z udziału wykluczono pacjentów z nieprawidłowymi wariacjami genu ABCB11 warunkującymi całkowity brak białka BSEP oraz pacjentów z aktywnością ALAT >10 × GGN lub stężeniem bilirubiny >10 × GGN. U 13% pacjentów przeprowadzano wcześniej zabiegi odprowadzania żółci. Po ukończeniu pierwszego badania pacjenci mogli wziąć udział w drugim, 72-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Pierwszorzędowym punktem końcowym w pierwszym badaniu był odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy na czczo lub ze stężeniem ≤70 µmol/l w tygodniu 24.

Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pozytywnych ocen świadku u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. observer-reported outcome, ObsRO). Pozytywną ocenę świadku stanowił wynik ≤1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świadku przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę (0-4). Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę od stanu wyjściowego do zakończenia leczenia pod względem wzrostu, parametrów snu (wg ObsRO) i aktywności ALAT.

Mediana (zakres) wieku pacjentów w pierwszym badaniu wyniosła 3,2 (0,5 do 15,9) lat; 50% uczestników było płci męskiej, a 84% rasy białej. 27% pacjentów chorowało na PFIC typu 1, a 73% na PFIC typu 2. W punkcie wyjściowym 81% pacjentów otrzymywało leczenie UDCA, 66% ryfampicyną, a 89% UDCA i (lub) ryfampicyną. Wyjściowe zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha były łagodne u 66% pacjentów i umiarkowane u 34% pacjentów. Wyjściowa średnia (SD) wartość eGFR wynosiła 164 (30,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wyjściowa średnia (SD) aktywność ALAT, AspAT i stężenie bilirubiny wynosiły odpowiednio: 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l i 3,2 (3,57) mg/dl. Wyjściowy średni (SD) wynik oceny świadku (zakres: 0-4) i stężenie kwasów żółciowych w surowicy były podobne u pacjentów otrzymujących odewiksybat (odpowiednio 2,9 [0,089] i 252,1 [103,0] µmol/l) oraz pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0 [0,143] i 247,5 [101,1] µmol/l).

Tabela 4 przedstawia porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności pomiędzy odewiksybatem a placebo w pierwszym badaniu. Dane te przedstawiono w formie graficznej dla 24-tygodniowego okresu leczenia na rycinie 1 (kwasy żółciowe w surowicy) i rycinie 2 (wyniki dotyczące drapania).

**Tabela 4: Porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia u pacjentów z PFIC w pierwszym badaniu**

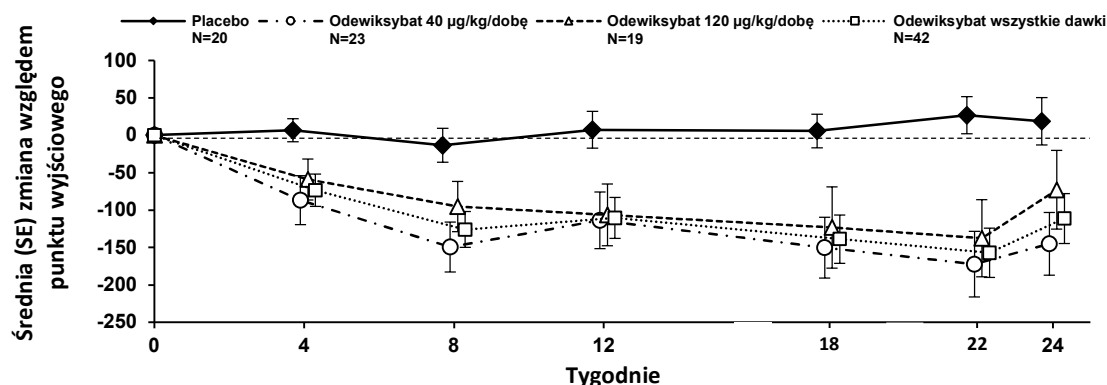
| Punkt końcowy<br>dotyczący skuteczności                                                     | Placebo<br>(N=20)  | Odewiksybat                       |                                    |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                             |                    | 40 µg/kg mc.<br>na dobę<br>(N=23) | 120 µg/kg mc.<br>na dobę<br>(N=19) | Ogółem<br>(N=42)              |
| Odsetek pacjentów ze zmniejszonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy na koniec leczenia |                    |                                   |                                    |                               |
| n (%)<br>(95% CI)                                                                           | 0<br>(0,00; 16,84) | 10 (43,5)<br>(23,19; 65,51)       | 4 (21,1)<br>(6,05; 45,57)          | 14 (33,3)<br>(19,57; 49,55)   |
| Różnica odsetka<br>względem placebo<br>(95% CI)                                             |                    | 0,44<br>(0,22; 0,66)              | 0,21<br>(0,02; 0,46)               | 0,33<br>(0,09; 0,50)          |
| Jednostronna wartość p <sup>a</sup>                                                         |                    | 0,0015                            | 0,0174                             | 0,0015                        |
| Odsetek pozytywnych ocen świadu w okresie leczenia                                          |                    |                                   |                                    |                               |
| Odsetek                                                                                     | 28,74              | 58,31                             | 47,69                              | 53,51                         |
| Różnica odsetka (SE)<br>względem placebo<br>(95% CI) <sup>b</sup>                           |                    | 28,23 (9,18)<br>(9,83; 46,64)     | 21,71 (9,89)<br>(1,87; 41,54)      | 24,97 (8,24)<br>(8,45; 41,49) |

<sup>a</sup>Na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją pod względem typu PFIC.

Wartości p dla grup dawek skorygowano pod względem liczebności.

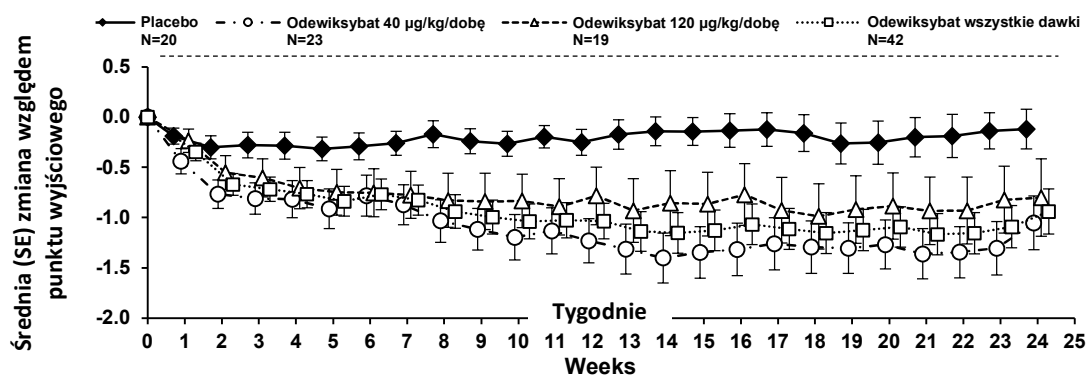
<sup>b</sup>Na podstawie średnich najmniejszych kwadratów z analizy modelu kowariancji z wyjściowymi wynikami świadu w dzień i w nocy jako zmiennymi towarzyszącymi oraz grupą leczenia i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

**Rycina 1: Średnia (±SE) zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (µmol/l) w czasie względem punktu wyjściowego**



|                         |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>Liczba pacjentów</b> |    |    |    |    |    |    |    |
| Placebo                 | 20 | 20 | 18 | 17 | 16 | 12 | 11 |
| 40 µg/kg mc. na dobę    | 23 | 21 | 21 | 20 | 15 | 14 | 17 |
| 120 µg/kg mc. na dobę   | 19 | 19 | 16 | 16 | 11 | 11 | 15 |
| Wszystkie dawki         | 42 | 40 | 37 | 36 | 26 | 25 | 32 |

**Rycina 2: Średnia ( $\pm$ SE) zmiana w skali nasilenia świądu (drapania) w czasie względem punktu wyjściowego**



**Liczba pacjentów**

|                       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 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 mc. na dobę  | 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 mc. na dobę | 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 |
| Wszystkie dawki       | 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 |

Analogicznie do wyników dotyczących zmniejszenia świądu (drapania) odewiksybat zmniejszał również odsetek dni, gdy pacjent wymagał łagodzenia świądu, a także pomocy w zasypianiu i spania z opiekunem. Leczenie odewiksybatem wiązało się także z poprawą wyjściowych wyników badań czynnościowych wątroby (tabela 5). Przedstawiono także wpływ odewiksybatu na parametry wzrostu w ciągu 24 tygodni.

**Tabela 5: Porównanie wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia pod względem wzrostu i wątrobowych parametrów biochemicznych u pacjentów z PFIC w pierwszym badaniu**

| Punkt końcowy<br>dotyczący skuteczności                            | Placebo<br>(N=20) | Odewiksybat                       |                                    |                                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                    |                   | 40 µg/kg mc. na<br>dobę<br>(N=23) | 120 µg/kg mc. na<br>dobę<br>(N=19) | Ogółem<br>(N=42)               |
| Aminotransferaza alaninowa (U/l) (średnia [SE])                    |                   |                                   |                                    |                                |
| Punkt wyjściowy                                                    | 76,9 (12,57)      | 127,7 (34,57)                     | 89,1 (19,95)                       | 110,2 (20,96)                  |
| Zmiana do tygodnia 24                                              | 3,7 (4,95)        | -27,9 (17,97)                     | -25,3 (22,47)                      | -26,7 (13,98)                  |
| Średnia różnica w<br>porównaniu z placebo<br>(95% CI) <sup>a</sup> |                   | -14,8 (16,63)<br>(-48,3; 18,7)    | -14,9 (17,25)<br>(-49,6; 19,9)     | -14,8 (15,05)<br>(-45,1; 15,4) |
| Aminotransferaza asparaginianowa (U/l) (średnia [SE])              |                   |                                   |                                    |                                |
| Punkt wyjściowy                                                    | 90,2 (11,59)      | 114,2 (17,24)                     | 96,0 (16,13)                       | 106,0 (11,87)                  |
| Zmiana do tygodnia 24                                              | 4,7 (5,84)        | -36,7 (12,21)                     | -27,0 (19,42)                      | -32,1 (11,02)                  |
| Bilirubina całkowita (µmol/l) (średnia [SE])                       |                   |                                   |                                    |                                |
| Punkt wyjściowy                                                    | 53,3 (12,97)      | 52,2 (10,13)                      | 57,0 (18,05)                       | 54,4 (9,75)                    |
| Zmiana do tygodnia 24                                              | -9,6 (15,16)      | -23,7 (9,23)                      | -19,3 (13,62)                      | -21,7 (7,92)                   |
| Wyniki standaryzowane wzrostu (średnia [SE])                       |                   |                                   |                                    |                                |
| Punkt wyjściowy                                                    | -2,26 (0,34)      | -1,45 (0,27)                      | -2,09 (0,37)                       | -1,74 (0,23)                   |
| Zmiana do tygodnia 24                                              | -0,16 (0,10)      | 0,05 (0,11)                       | 0,00 (0,16)                        | 0,03 (0,09)                    |
| Średnia różnica w<br>porównaniu z placebo<br>(95% CI) <sup>a</sup> |                   | 0,32 (0,16)<br>(0,00; 0,65)       | 0,15 (0,17)<br>(-0,18; 0,48)       | 0,24 (0,14)<br>(-0,05; 0,53)   |
| Wyniki standaryzowane masy ciała (średnia [SE])                    |                   |                                   |                                    |                                |
| Punkt wyjściowy                                                    | -1,52 (0,32)      | -0,74 (0,27)                      | -1,19 (0,35)                       | -0,94 (0,21)                   |
| Zmiana do tygodnia 24                                              | 0,10 (0,10)       | 0,29 (0,11)                       | 0,15 (0,12)                        | 0,22 (0,08)                    |
| Średnia różnica w<br>porównaniu z placebo<br>(95% CI) <sup>a</sup> |                   | 0,28 (0,14)<br>(-0,01; 0,57)      | 0,08 (0,15)<br>(-0,22; 0,37)       | 0,18 (0,13)<br>(-0,08; 0,44)   |

<sup>a</sup>Na podstawie średnich najmniejszych kwadratów z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) z wartością wyjściową jako zmienną towarzyszącą oraz grupą leczenia, wizytą, interakcją leczenie-wizyta, interakcją leczenie-wartość wyjściowa i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

Drugie badanie stanowi śródkresowe odcięcie danych z trwającego 72-tygodniowego badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z PFIC otrzymujących produkt leczniczy Bylvay w dawce 120 µg/kg mc. na dobę. U 79 pacjentów (PFIC1 [22%], PFIC2 [51%], PFIC3 [5%] lub PFIC6 [1%]) otrzymujących dawkę 120 µg/kg mc. na dobę przez maksymalnie 48 tygodni zaobserwowano trwały wpływ na zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz poprawę wyników świądu i aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej. Spośród tych 79 pacjentów 45 poddano ocenie po upływie co najmniej 48 tygodni leczenia odewiksybatem, w tym 13 pacjentów z PFIC1, 30 z PFIC2, 1 pacjent z PFIC3 i 1 pacjent z PFIC6; odpowiednio 9, 21, 4 i 0 pacjentów nie ukończyło jeszcze 48 tygodni leczenia i nadal uczestniczyło w badaniu w momencie odcięcia danych. Łącznie 7 pacjentów z PFIC2 przerwało leczenie odewiksybatem przed upływem 48 tygodni. Poprawa wyników standaryzowanych wzrostu i masy ciała wskazuje na przyspieszenie wzrostu i możliwość odrobienia strat w tym zakresie u rosnących dzieci.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bylvay w populacji dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy; stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

### Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Odewiksybat w minimalnym stopniu ulega wchłanianiu po podaniu doustnym; dane na temat biodostępności bezwzględnej w organizmie ludzkim nie są dostępne, a szacowana biodostępność względna wynosi  $<1\%$ . Maksymalne stężenie odewiksybatu w osoczu ( $C_{\max}$ ) jest osiągane w ciągu 1 do 5 godzin. Symulowane wartości  $C_{\max}$  w populacji dzieci i młodzieży z PFIC dla dawek 40 i 120  $\mu\text{g/kg}$  mc. na dobę to odpowiednio 0,211 ng/ml i 0,623 ng/ml, a wartości AUC to odpowiednio 2,26  $\text{ng} \times \text{h/ml}$  i 5,99  $\text{ng} \times \text{h/ml}$ . Obserwuje się minimalną kumulację odewiksybatu po podawaniu raz na dobę.

### *Wpływ pokarmów*

Ogólnoustrojowa ekspozycja na odewiksybat nie warunkuje jego skuteczności. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wpływu pokarmów. Jednoczesne spożycie wysokotłuszczowego posiłku (800-1000 kalorii, przy około 50% udziale tłuszczu w całkowitej wartości kalorycznej posiłku) powodowało spadek  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{0-24}$  odpowiednio o około 72% i 62% w porównaniu z podawaniem na czczo. W przypadku wyspania odewiksybatu do musu jabłkowego obserwowano spadek  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{0-24}$  odpowiednio o około 39% i 36% w porównaniu z podawaniem na czczo. Biorąc pod uwagę brak zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej i konieczność wsypywania zawartości kapsułki odewiksybatu do jedzenia w przypadku młodszych dzieci, odewiksybat może być podawany z posiłkiem.

### Dystrybucja

Odewiksybat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w ponad 99%. Średnia pozorna objętość dystrybucji ( $V/F$ ) skorygowana o masę ciała u dzieci dla schematów dawkowania 40 i 120  $\mu\text{g/kg}$  mc. na dobę wynosi odpowiednio 40,3 i 43,7 l/kg.

### Metabolizm

Odewiksybat jest metabolizowany w organizmie ludzkim w minimalnym stopniu.

### Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dorosłym pojedynczej dawki 3000  $\mu\text{g}$  odewiksybatu znakowanego izotopem średni procentowy odzysk podanej dawki wyniósł 82,9% w kale i mniej niż 0,002% w moczu. Ponad 97% radioaktywności w kale stanowiła niezmienną postać odewiksybatu.

Średnie wartości pozornego całkowitego klirensu znormalizowanego względem masy ciała  $\text{CL/F}$  u dzieci przy schematach dawkowania 40 i 120  $\mu\text{g/kg}$  mc. na dobę wynoszą odpowiednio 26,4 i 23,0 l/kg/h, a średni okres półtrwania to około 2,5 godziny.

### Liniowość lub nieliniowość

Wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{0-t}$  zwiększają się wraz ze wzrostem dawki w sposób proporcjonalny; niemniej ze względu na wysoką zmienność międzyosobniczą sięgającą około 40% nie można precyzyjnie oszacować proporcjonalności względem dawki.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ze względu na mechanizm i miejsce działania odewiksybatu w przewodzie pokarmowym nie obserwuje się zależności między ekspozycją ogólnoustrojową a skutkami klinicznymi. Nie ustalono także zależności reakcji od dawki w badanym zakresie dawek 10-200 µg/kg mc. na dobę oraz w odniesieniu do parametrów farmakodynamicznych C<sub>4</sub> i FGF19.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce odewiksybatu w zależności od wieku, płci i rasy.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Większość pacjentów z PFIC wykazuje jakiś stopień zaburzeń czynności wątroby ze względu na swoją chorobę. Metabolizm wątrobowy nie stanowi istotnej drogi eliminacji odewiksybatu. Analiza danych z kontrolowanego placebo badania u pacjentów z PFIC typu 1 i 2 nie wykazała istotnego klinicznie wpływu łagodnych zaburzeń czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę odewiksybatu. Choć wartości CL/F skorygowanego o masę ciała były niższe, a wartości V/F skorygowanego o masę ciała były wyższe u dzieci z PFIC i zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Childa-Pugha w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami, profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha).

#### Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ale wpływ tych zaburzeń powinien być niewielki ze względu na małą ekspozycję ogólnoustrojową i fakt, że odewiksybat nie jest wydalany z moczem.

#### Badania *in vitro*

W badaniach *in vitro* odewiksybat nie hamował aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6 w stężeniach istotnych klinicznie, ale wykazano, że jest inhibitorem CYP3A4/5.

Odewiksybat nie hamuje transporterów P-gp, białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP), transporterów anionów organicznych (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportera kationów organicznych (OCT2) ani białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE1 lub MATE2-K).

Odewiksybat nie jest substratem BCRP.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

#### Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

U ciężarnych samic królika rasy białej nowozelandzkiej obserwowano przedwczesny poród/poronienie u dwóch samic królika otrzymujących odewiksybat w okresie organogenezy płodu przy wielokrotności ekspozycji  $\geq 2,3$  oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC<sub>0-24</sub> całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu). We wszystkich grupach dawek zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i pobierania pokarmu u samicy (przejściowe przy wielokrotności ekspozycji równej 1,1 oczekiwanej ekspozycji klinicznej).

Począwszy od wielokrotności ekspozycji równej 1,1 klinicznej ekspozycji u człowieka (na podstawie AUC<sub>0-24</sub> całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), u 7 płodów (1,3% wszystkich płodów samic otrzymujących odewiksybat) we wszystkich grupach dawek występowały wady układu

sercowo-naczyniowego (tj. uchylek komory, mała komora i poszerzony łuk aorty). Wad tych nie obserwowano przy podawaniu odewiksybatu ciężarnym samicom szczura. Ze względu na wyniki badań na królikach nie można wykluczyć wpływu odewiksybatu na rozwój układu sercowo-naczyniowego.

Odewiksybat nie miał wpływu na wydajność reprodukcyjną, płodność, rozwój zarodkowo-płodowy ani badania rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów przy ekspozycji równej 133-krotności oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie  $AUC_{0-24}$  całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), w tym u młodych (ekspozycja równa 63-krotności oczekiwanej ekspozycji u ludzi).

Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt. W badaniach na zwierzętach nie mierzono zawartości odewiksybatu w mleku. W badaniu toksyczności rozwojowej przed- i pourodzeniowej na szczurach wykazano ekspozycję u osesków karmiących samic (3,2-52,1% stężenia odewiksybatu w osoczu karmiących samic). Dlatego też istnieje możliwość przenikania odewiksybatu do mleka ludzkiego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza Ph. Eur

#### Otoczka kapsułki

*Bylvay 200 µg i 600 µg kapsułki twarde*  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

*Bylvay 400 µg i 1 200 µg kapsułki twarde*  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Tusz do nadruku

Szelak Ph. Eur.  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczającym przed dostępem dzieci.  
Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Termin                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| W celu stwierdzenia, czy leczenie odewiksybatem opóźnia, w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną nieleczonych pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (ang. familial intrahepatic cholestasis, PFIC), konieczność przeprowadzenia chirurgicznego odprowadzenia żółci (ang. surgical biliary diversion, SBD) i (lub) przeszczepienia wątroby (ang. liver transplantation, OLT), podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie na podstawie danych z rejestru chorób u pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia z PFIC, zgodnie z ustalonym protokołem, oraz przedłożyć wyniki takiego badania. | Wraz z corocznymi ponownymi ocenami należy składać roczne sprawozdania pośrednie. |

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA DAWKI 200 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 200 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Bylvay 200 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 200 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 200 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA DAWKI 400 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 400 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 400 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Bylvay 400 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH  
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 400 MIKROGRAMÓW**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 400 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 400 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE DLA DAWKI 600 MIKROGRAMÓW**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 600 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 600 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Bylvay 600 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH  
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 600 MIKROGRAMÓW**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 600 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 600 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO TEKTUROWE DLA DAWKI 1 200 MIKROGRAMÓW**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 1 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/004

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bylvay 1 200 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH  
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 1 200 MIKROGRAMÓW**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde  
odewiksybat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 1 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1566/004

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Bylvay 200 mikrogramów kapsułki twarde**  
**Bylvay 400 mikrogramów kapsułki twarde**  
**Bylvay 600 mikrogramów kapsułki twarde**  
**Bylvay 1 200 mikrogramów kapsułki twarde**  
odewiksybat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku (aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4).

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Bylvay i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bylvay
3. Jak przyjmować lek Bylvay
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bylvay
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Bylvay i w jakim celu się go stosuje**

Lek Bylvay zawiera substancję czynną odewiksybat. Odewiksybat to lek, który nasila usuwanie z organizmu substancji zwanych kwasami żółciowymi. Kwasy żółciowe wchodzi w skład płynu trawiennego zwanego żółcią, wytwarzanego przez wątrobę i wydzielanego do jelit. Odewiksybat blokuje mechanizm, który zwykle odpowiada za ponowne wchłanianie tych kwasów z jelit, gdy wykonają już swoje zadanie. Dzięki temu usuwane są z organizmu wraz z kałem.

Lek Bylvay jest przeznaczony do leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy. PFIC to choroba wątroby spowodowana gromadzeniem się kwasów żółciowych (cholestazą), które z czasem się nasila i któremu często towarzyszy silny świąd.

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bylvay**

#### **Kiedy nie przyjmować leku Bylvay**

- jeśli pacjent ma uczulenie na odewiksybat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bylvay należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta rozpoznano całkowity brak lub niewystarczającą czynność białka pompy eksportu kwasów żółciowych;
- pacjent ma bardzo zmniejszoną czynność wątroby;
- pacjent ma zmniejszoną perystaltykę żołądka lub jelit lub ograniczone krążenie kwasów żółciowych pomiędzy wątrobą, żółcią a jelitem cienkim spowodowane przez leki, zabiegi chirurgiczne lub choroby inne niż PFIC;

ponieważ w tych przypadkach działanie odewiksybatu może być zmniejszone.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli w trakcie przyjmowania leku Bylvay u pacjenta wystąpi biegunka. W przypadku biegunki zaleca się przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów, aby zapobiec odwodnieniu.

Podczas przyjmowania leku Bylvay można zaobserwować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w badaniach czynnościowych wątroby. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bylvay lekarz zleci wykonanie badań czynnościowych wątroby, aby sprawdzić, jak pracuje wątroba. Lekarz będzie regularnie zlecać badania kontrolne w celu kontrolowania czynności wątroby. Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Bylvay lekarz może zalecić badania stężeń witaminy A, D i E we krwi oraz parametru krzepnięcia krwi o nazwie INR.

## **Dzieci**

Nie zaleca się stosowania leku Bylvay u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

## **Lek Bylvay a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Leczenie odewiksybatem może wpływać na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A, D i E, a także niektórych leków.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Bylvay w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy odewiksybat przenika do mleka ludzkiego i wywiera wpływ na niemowlę. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować z leczenia lekiem Bylvay, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia lekiem Bylvay dla matki.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Bylvay nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak przyjmować lek Bylvay**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu postępujących chorób wątroby ze zmniejszonym przepływem żółci.

Dawka leku Bylvay zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy odpowiednią liczbę i moc kapsułek do przyjmowania przez pacjenta.

#### **Zalecana dawka to**

- 40 mikrogramów odewiksybatu na kilogram masy ciała raz na dobę.
- Jeśli po 3 miesiącach działanie leku okaże się niewystarczające, lekarz może zwiększyć dawkę do 120 mikrogramów odewiksybatu na kilogram masy ciała (aż do maksymalnej dawki 7200 mikrogramów raz na dobę).

Nie zaleca się różnic w dawkowaniu u osób dorosłych.

#### **Sposób podawania**

Kapsułki należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Kapsułki można połykać w całości, popijając szklanką wody, albo otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleka matki, mleka modyfikowanego lub wody).

Większe kapsułki 200 i 600 mikrogramów należy otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka, ale można je także połykać w całości.

Mniejsze kapsułki 400 i 1 200 mikrogramów należy połykać w całości, ale można je także otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka.

Szczegółowa instrukcja dotycząca otwierania kapsułek i wysypywania ich zawartości do jedzenia lub płynu znajduje się na końcu tej ulotki.

Jeśli pacjent nie odczuje poprawy po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia, lekarz zaleci inne leczenie.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bylvay**

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent podejrzewa, że przyjął zbyt dużą dawkę leku Bylvay.

Możliwe objawy przedawkowania to biegunka oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Bylvay**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Bylvay**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Bylvay bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

**Bardzo często** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AlAT.

**Często** (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- biegunka, w tym krew w kale, luźne stolce;
- ból brzucha;
- powiększona wątroba;
- zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AspAT.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Bylvay**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bylvay**

- Substancją czynną leku jest odeviksybat.  
Każda kapsułka twarda leku Bylvay 200 mikrogramów zawiera 200 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).  
Każda kapsułka twarda leku Bylvay 400 mikrogramów zawiera 400 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).  
Każda kapsułka twarda leku Bylvay 600 mikrogramów zawiera 600 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).  
Każda kapsułka twarda leku Bylvay 1200 mikrogramów zawiera 1200 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).

Pozostałe składniki to:

- Zawartość kapsułki  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza

#### Otoczka kapsułki

*Bylvay 200 mikrogramów i 600 mikrogramów kapsułki twarde*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

*Bylvay 400 mikrogramów i 1 200 mikrogramów kapsułki twarde*

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku  
Szelak  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **Jak wygląda lek Bylvay i co zawiera opakowanie**

Bylvay 200 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułki w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze kości słoniowej i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A200”.

Bylvay 400 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułki w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A400”.

Bylvay 600 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułki w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze kości słoniowej; z czarnym nadrukiem „A600”.

Bylvay 1200 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułki w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem; z czarnym nadrukiem „A1200”.

Lek Bylvay kapsułki twarde jest pakowany w plastikowe butelki z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnymi zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

### **Wytwórca**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**Italia**  
Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

**България**

**Latvija**

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

**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 (0)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

Ipsen Pharma representative office  
Tel: + 371 67622233

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

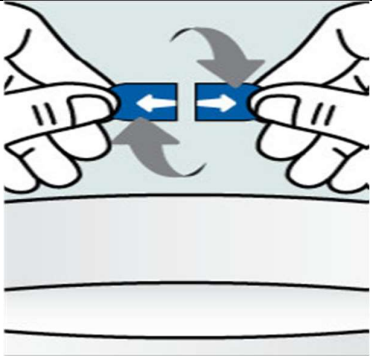
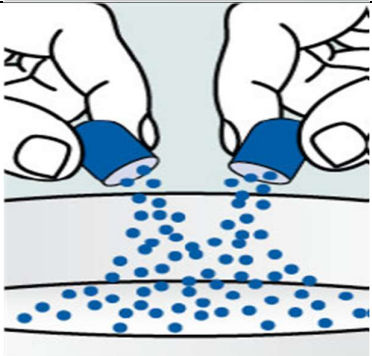
**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.  
Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

## Instrukcja

### Instrukcja otwierania kapsułki i wsypania jej zawartości do jedzenia:

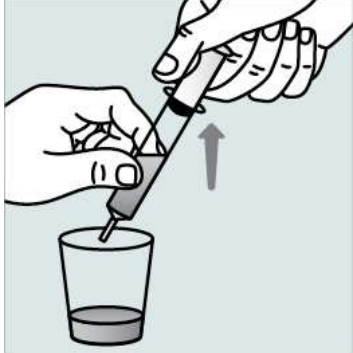
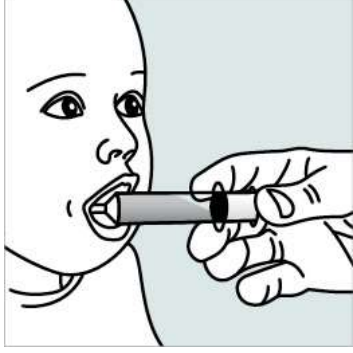
Krok 1. Umieścić w miseczce niewielką ilość półpłynnego produktu spożywczego (2 łyżki/30 ml jogurtu, musu jabłkowego, puree z banana lub marchewki, budyniu czekoladowego, kleiku ryżowego lub owsianki). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub być schłodzony.

|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                 | <p>Krok 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach.</li></ul>                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                | <p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rozdzielić części kapsułki i wsypać jej zawartość do miseczki z półpłynnym produktem spożywczym.</li><li>• Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość.</li><li>• Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.</li></ul> |
|                                                                                                                                               | <p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Delikatnie zmieszać zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Przyjąć całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później.</li><li>• Po przyjęciu dawki wypić szklankę wody.</li><li>• Wyrzucić puste kapsułki.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### Instrukcja otwierania kapsułki i wsypania jej zawartości do płynu odpowiedniego do wieku dziecka:

Nie podawać przez butelkę ani przez „kubek niekapek”, ponieważ zawartość kapsułki nie zmieści się przez otwór. Zawartość kapsułki nie rozpuści się w płynach.

Jeśli nie posiada się odpowiedniej strzykawki doustnej do podawania leku w domu, należy skontaktować się z apteką.

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | <p>Krok 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach.</li><li>• Rozdzielić części kapsułki i wsypać jej zawartość do małego kubka lub szklanki. Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość. Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.</li><li>• Dodać 1 łyżeczkę (5 ml) płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleko matki, mleko modyfikowane lub woda).</li><li>• Pozostawić zawartość kapsułki w płynie na około 5 minut, aby umożliwić całkowite jej zwilżenie (zawartość kapsułki nie rozpuści się).</li></ul> |
|                                                                                     | <p>Krok 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Po 5 minutach umieścić całą końcówkę strzykawki doustnej w małym kubku.</li><li>• Powoli pociągnąć tłok strzykawki w górę, aby pobrać do strzykawki mieszaninę płynu i zawartości kapsułki. Delikatnie nacisnąć tłok ponownie w dół, aby wycisnąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki z powrotem do małego kubka. Powtórzyć czynność 2 do 3 razy, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości kapsułki z płynem.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                       | <p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pobrać całą zawartość małego kubka do strzykawki, pociągając za tłok na końcu strzykawki.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                    | <p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umieścić końcówkę strzykawki w przedniej części jamy ustnej dziecka, między językiem a policzkiem, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki w miejsce pomiędzy językiem a policzkiem dziecka. Nie wstrzykiwać mieszaniny płynu i zawartości kapsułki do tylnej części gardła dziecka, ponieważ może to spowodować odruch wymiotny lub zadławienie.</li><li>• Jeśli w małym kubku pozostaną resztki mieszaniny zawartości kapsułki i płynu, powtórzyć krok 3 i krok 4 aż do podania całej dawki.</li></ul>                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Podać całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny płynu i zawartości kapsułki nie wolno zostawiać na później.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

- Dziecko powinno popić dawkę leku mlekiem matki, mlekiem modyfikowanym lub innym płynem odpowiednim do wieku dziecka.
- Wyrzucić puste kapsułki.