

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie (informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8).

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 400 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 600 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bylvay 200 µg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje seskvihydrát odeixibátu zodpovedajúci 200 mikrogramov odeixibátu.

Bylvay 400 µg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje seskvihydrát odeixibátu zodpovedajúci 400 mikrogramov odeixibátu.

Bylvay 600 µg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje seskvihydrát odeixibátu zodpovedajúci 600 mikrogramov odeixibátu.

Bylvay 1 200 µg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje seskvihydrát odeixibátu zodpovedajúci 1 200 mikrogramov odeixibátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Bylvay 200 µg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s nepriehľadným viečkom slonovinovej farby a nepriehľadným bielym telom s označením „A200“ vytlačeným čiernym atramentom.

Bylvay 400 µg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s nepriehľadným viečkom oranžovej farby a nepriehľadným bielym telom s označením „A400“ vytlačeným čiernym atramentom.

Bylvay 600 µg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s nepriehľadným viečkom slonovinovej farby a nepriehľadným telom slonovinovej farby s označením „A600“ vytlačeným čiernym atramentom.

Bylvay 1 200 µg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s nepriehľadným oranžovým viečkom a nepriehľadným oranžovým telom s označením „A1200“ vytlačeným čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bylvay je indikovaný na liečbu progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou PFIC, a musí na liečbu dohliadať.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka odevixibátu je 40 µg/kg podávaná perorálne raz denne ráno. Odevixibát sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

V tabuľke 1 sú uvedené sila a počet kapsúl, ktoré sa majú podávať denne podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie dávky približne 40 µg/kg/denne.

Tabuľka 1: Počet kapsúl lieku Bylvay potrebných na dosiahnutie nominálnej dávky 40 µg/kg/denne

Telesná hmotnosť (kg)	Počet 200 µg kapsúl		Počet 400 µg kapsúl
4 až < 7,5	1	alebo	N/A
7,5 až < 12,5	2	alebo	1
12,5 až < 17,5	3	alebo	N/A
17,5 až < 25,5	4	alebo	2
25,5 až < 35,5	6	alebo	3
35,5 až < 45,5	8	alebo	4
45,5 až < 55,5	10	alebo	5
≥ 55,5	12	alebo	6

Sila a počet kapsúl uvedených **tučným písmom** sa odporúča na základe predpokladaného zjednodušenia podávania.

Zvyšovanie dávky

Po začatí liečby odevixibátom sa u niektorých pacientov môže postupne vyskytnúť zlepšenie svrbenia a zníženie hladín žlčových kyselín v sére. Ak sa po 3 mesiacoch nepretržitej liečby nedosiahne adekvátne klinická odpoveď, dávka sa môže zvýšiť na 120 µg/kg/deň (pozri časť 4.4).

V tabuľke 2 sú uvedené sila a počet kapsúl, ktoré sa majú podávať denne, podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie dávky približne 120 µg/kg/denne s maximálnou dennou dávkou 7 200 µg denne.

Tabuľka 2: Počet kapsúl lieku Bylvay potrebných na dosiahnutie nominálnej dávky 120 µg/kg/denne

Telesná hmotnosť (kg)	Počet 600 µg kapsúl		Počet 1 200 µg kapsúl
4 až < 7,5	1	alebo	N/A
7,5 až < 12,5	2	alebo	1
12,5 až < 17,5	3	alebo	N/A
17,5 až < 25,5	4	alebo	2
25,5 až < 35,5	6	alebo	3
35,5 až < 45,5	8	alebo	4
45,5 až < 55,5	10	alebo	5
≥ 55,5	12	alebo	6

Sila a počet kapsúl uvedených **tučným písmom** sa odporúča na základe predpokladaného zjednodušenia podávania.

U pacientov, u ktorých nie je možné stanoviť prínos liečby po 6 mesiacoch nepretržitej dennej liečby odevixibátom, je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu.

Vynechané dávky

V prípade vynechania dávky odevixibátu má pacient užiť vynechanú dávku čo najskôr, pričom nesmie prekročiť jednu dávku za deň.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii nie sú klinické údaje o užívaní odevixibátu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), ktorí potrebujú hemodialýzu (pozri časť 5.2). Avšak vzhľadom na zanedbateľné vylučovanie obličkami nie je potrebná úprava dávky u pacientov s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 5.1 a 5.2). Odevixibát nebol dostatočne skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Vzhľadom na minimálnu absorpciu nie je potrebná úprava dávky, avšak, u týchto pacientov sa môže pri podávaní odevixibátu vyžadovať dodatočné monitorovanie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť odevixibátu u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Bylvay je určený na perorálne použitie. Užíva sa ráno s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Väčšie 200 µg a 600 µg kapsuly sú určené na otvorenie a posypanie na jedlo alebo vysypanie do tekutiny, ale môžu sa prehltnúť celé.

Menšie 400 µg a 1 200 µg kapsuly sú určené na prehĺtnutie vcelku, môžu sa však otvoriť a posypať na jedlo alebo vysypať do tekutiny.

Ak sa kapsula prehltá celá, pacient treba poučiť, aby ju užíval ráno s pohárom vody.

Podávanie v mäkkých jedlách

Ak sa kapsuly budú otvárať a sypať na mäkké jedlo, pacient treba poučiť, aby postupoval nasledovne:

- Do misky sa vloží malé množstvo (30 ml/2 polievkové lyžice) mäkkého jedla (jogurt, jablkové pyré, ovsená kaša, banánové pyré, mrkvové pyré, puding s čokoládovou príchuťou alebo ryžový puding). Jedlo má mať izbovú alebo nižšiu teplotu.
- Kapsula sa drží na oboch koncoch vo vodorovnej polohe, konce sa otočia opačným smerom a odtiahnu sa od seba, aby sa pelety vysypali do misky s mäkkým jedlom. Na kapsulu sa má jemne poklepať, aby sa zaručilo, že sa vysypú všetky pelety.
- Ak je potrebných viac kapsúl ako jedna, predchádzajúci krok sa zopakuje.
- Pelety sa lyžicou jemne premiešajú s mäkkým jedlom.
- Celá dávka sa užíva ihneď po zamiešaní. Neuchovávajú zmes na neskoršie použitie.
- Dávka sa zapíja pohárom vody.
- Všetky prázdne obaly kapsúl sa majú zlikvidovať.

Podávanie v tekutinách (vyžaduje použitie perorálnej striekačky)

Ak sa kapsuly budú otvárať a sypať do tekutiny, opatrovateľ a treba poučiť, aby postupoval nasledovne:

- Kapsula sa drží na oboch koncoch vo vodorovnej polohe, konce sa otočia opačným smerom a odtiahnu sa od seba, aby sa pelety vysypali do malého pohára na miešanie. Na kapsulu sa má jemne poklepať, aby sa zaručilo, že sa vysypú všetky pelety.
- Ak je potrebných viac kapsúl ako jedna, predchádzajúci krok sa zopakuje.
- Pridá sa 1 čajová lyžička (5 ml) tekutiny primeranej veku (napríklad materské mlieko, dojčenská výživa alebo voda). Pelety sa nechajú odležať v tekutine približne 5 minút, aby sa úplne navlhčili (pelety sa nerozpustia).
- Po 5 minútach sa vloží špička perorálnej striekačky do pohára na miešanie. Pomaly sa vytiahne piest striekačky nahor, aby sa natiahla zmes kvapaliny a peliet do striekačky. Opätovne sa jemne zatlačí piest nadol, aby sa zmes tekutiny a peliet vytlačila späť do pohára na miešanie. Toto sa zopakuje 2- až 3-krát, aby sa zabezpečilo úplné vmiešanie peliet do tekutiny (pelety sa nerozpustia).
- Potiahnutím piestu na konci striekačky sa natiahne celý obsah do striekačky.
- Hrot striekačky sa umiestni do prednej časti úst dieťaťa medzi jazyk a stranu úst a potom sa jemne zatlačí piest nadol, aby sa vytlačila zmes tekutiny a peliet medzi jazyk dieťaťa a stranu úst. Zmes tekutiny a peliet sa nemá vytlačiť do zadnej časti hrdla dieťaťa, pretože by to mohlo spôsobiť dávanie alebo dusenie.
- Ak v pohári na miešanie zostane zmes tekutiny a peliet, predchádzajúci krok sa zopakuje, kým sa nepodá celá dávka. Zmes sa nesmie skladovať pre budúce použitie.
- Po požití dávky sa podá materské mlieko, dojčenská výživa alebo iná veku primeraná tekutina.
- Všetky prázdne obaly kapsúl sa zlikvidujú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Enterohepatálna cirkulácia

Mechanizmus účinku odevixibátu vyžaduje, aby sa zachovala enterohepatálna cirkulácia žlčových kyselín a transport solí žlčových kyselín do žlčových kanálikov. Ochorenia, lieky alebo chirurgické výkony, ktoré zhoršujú gastrointestinálnu motilitu alebo enterohepatálnu cirkuláciu žlčových kyselín vrátane transportu solí žlčových kyselín do žlčových kanálikov, môžu znížiť účinnosť odevixibátu. Z tohto dôvodu napr. pacienti s PFIC2, ktorí majú úplnú absenciu funkcie alebo nedostatočnú funkciu proteínu transportnej pumpy solí žlčových kyselín (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) (t. j. pacienti s podtypom BSEP3 PFIC2), nebudú reagovať na odevixibát.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o odevixibáte u podtypov PFIC iných ako 1 a 2.

Hnačka

Ako častá nežiaduca reakcia pri užívaní odevixibátu bola hlásená hnačka. Hnačka môže viesť k dehydratácii. Pacientov je potrebné pravidelne sledovať, aby sa zabezpečila dostatočná hydratácia počas epizód hnačky (pozri časť 4.8). Pri pretrvávajúcej hnačke môže byť potrebné prerušenie alebo ukončenie liečby.

Sledovanie pečene

Pri liečbe odevixibátom sa pozorovalo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov a bilirubínu. Pred začatím podávania odevixibátu sa u všetkých pacientov odporúča vyšetrenie testov funkcie pečene s monitorovaním podľa štandardnej klinickej praxe. U pacientov so závažnou poruchou pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a so zvýšenými hodnotami testov funkcie pečene je potrebné zvážiť častejšie sledovanie.

Absorpcia vitamínov rozpustných v tukoch

Pred začatím liečby liekom odevixibát sa u všetkých pacientov odporúča vyhodnotenie hladín vitamínov rozpustných v tukoch (*fat-soluble vitamins*, FSV) (vitamíny A, D, E) a medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR) s monitorovaním podľa štandardnej klinickej praxe. Ak je diagnostikovaný nedostatok FSV, má sa predpísať doplnková liečba.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie sprostredkované transportérmi

Odevixibát je substrátom pre efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp). U dospelých zdravých osôb zvýšilo súbežné podávanie silného inhibítora P-gp itrakonazolu plazmatickú expozíciu jednorazovej dávky odevixibátu 7 200 µg asi o 50 – 60 %. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné. *In vitro* neboli identifikované žiadne ďalšie potenciálne významné interakcie sprostredkované transportérmi (pozri časť 5.2).

Interakcie sprostredkované cytochrómom P450

In vitro odevixibát neindukoval enzýmy CYP (pozri časť 5.2).

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že odevixibát je inhibítor CYP3A4/5 (pozri časť 5.2).

U dospelých zdravých osôb znížilo súbežné použitie odevixibátu plochu pod krivkou (*area under the curve*, AUC) perorálneho midazolamu (substrát CYP3A4) o 30 % a expozíciu 1-OH-midazolamu o menej ako 20 %, čo sa nepovažuje za klinicky významné.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s UDCA a rifampicínom.

V interakčnej štúdii s lipofilnou kombinovanou perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol (EE) (0,03 mg) a levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) vykonanej u zdravých dospelých žien nemalo súbežné užívanie odevixibátu žiadny vplyv na hodnotu AUC LVN a hodnota AUC EE sa znížila o 17 %, čo sa nepovažuje za klinicky významné. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s inými lipofilnými liekmi a preto nie je možné vylúčiť vplyv na absorpciu iných liekov rozpustných v tukoch.

V klinických skúšaní sa u niektorých pacientov užívajúcich odevixibát pozorovali znížené hladiny vitamínov rozpustných v tukoch. Hladiny vitamínov rozpustných v tukoch sa musia monitorovať (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nevykonal sa žiadne interakčné štúdie u pediatrických pacientov. Neočakávajú sa žiadne rozdiely medzi populáciou dospelých a pediatrických pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby liekom odevixibát používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Údaje o používaní odevixibátu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Neodporúča sa používať liek odevixibát počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa odevixibát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní odevixibátu do zvieracieho mlieka (pozri časť 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko u novorodencov a dojčiat. Rozhodnutie o tom, či sa má ukončiť dojčenie alebo sa má ukončiť/prerušiť liečba liekom odevixibát, sa musí prijať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame ani nepriame účinky na fertilitu alebo reprodukciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Bylvay nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hnačka (32,2 %). Ďalšie hlásené nežiaduce účinky boli mierne až stredné zvýšenie bilirubínu (24,8 %), ALT (14 %) a AST (9,1 %), vracanie (16,5 %), bolesť žalúdka (11,6 %) a zníženie hladín vitamínov D (11 %) a E (5 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaníach u pacientov s PFIC vo veku od 4 mesiacov do 25 rokov (medián 3 roky 7 mesiacov).

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov s použitím nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov s PFIC

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	hnačka ^a , vracanie, abdominálna bolesť ^b ,
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	bilirubín v krvi, zvýšenie ALT
	Časté	hepatomegália, zvýšenie AST
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	nedostatok vitamínu D
	Časté	nedostatok vitamínu E

^aNa základe kombinovanej frekvencie hnačky, hemoragickej hnačky a mäkkej stolice

^bVrátane bolesti v hornej aj dolnej časti brucha

ALT = alanínaminotransferáza

AST = aspartátaminotransferáza

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

V klinických skúšaníach bola hnačka najčastejšou nežiaducou reakciou na liek. Nežiaduce reakcie ako hnačka, hemoragická hnačka a mäkká stolica boli krátkodobé, väčšinou s trvaním ≤ 5 dní. Väčšina hlásení hnačky bola miernej až strednej intenzity a neboli závažné. Zníženie dávky, prerušenie a ukončenie liečby z dôvodu hnačky bolo hlásené u niekoľkých pacientov vyžadujúcich intravenóznú alebo perorálnu hydratáciu z dôvodu hnačky (pozri časť 4.4).

Ďalšími často hlásenými gastrointestinálnymi poruchami boli vracanie a abdominálna bolesť (vrátane bolesti v hornej aj dolnej časti brucha), všetky nezávažné, miernej až strednej závažnosti a vo väčšine prípadov nevyžadovali zmenu dávky.

Poruchy pečene a žľových ciest

Najčastejšie hepatálne nežiaduce reakcie boli zvýšenie bilirubínu, AST a ALT. Väčšina z nich bola miernej až strednej závažnosti. U pacientov s PFIC liečených odeixibátom sa zaznamenalo prerušenie liečby v dôsledku zvýšenia hodnôt testov funkcie pečene. Väčšina výkyvov hodnôt ALT, AST a bilirubínu bola tiež spôsobená základným ochorením, ako aj intermitentnými sprievodnými vírusovými alebo infekčnými ochoreniami, ktoré sú vo veku pacientov bežné, preto sa odporúča sledovanie hodnôt testov funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Poruchy metabolizmu a výživy

V dôsledku zníženého uvoľňovania žľových kyselín do čreva a malabsorpcie sú pacienti s PFIC vystavení riziku nedostatku vitamínov rozpustných v tukoch (pozri časť 4.4). Počas dlhodobej liečby odeixibátom sa pozorovalo zníženie hladiny vitamínov; väčšina týchto pacientov reagovala na vhodnú suplementáciu vitamínmi. Tieto udalosti boli miernej intenzity a nevedli k prerušeniu liečby odeixibátom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže mať za následok príznaky vyplývajúce zo zosilnenia známych farmakodynamických účinkov lieku, najmä hnačky a gastrointestinálnych účinkov.

Maximálna dávka podaná zdravým jedincom v klinických skúšaníach bola jednorazová dávka odeixibátu 10 000 μg bez akýchkoľvek nežiaducich následkov.

V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na žľové cesty a pečeň, iné liečivá žľových ciest, kód ATC: A05AX05

Mechanizmus účinku

Odexibát je reverzibilný, silný, selektívny inhibítor ileálneho transportéra žľových kyselín (*ileal bile acid transporter*, IBAT).

Farmakodynamické účinky

Odevixibát pôsobí lokálne v distálnom ileu, čím znižuje spätné vychytávanie žľových kyselín a zvyšuje klírens žľových kyselín cez hrubé črevo, čím znižuje koncentráciu žľových kyselín v sére. Rozsah zníženia sérových žľových kyselín nekoreluje so systémovou FK.

Klinická účinnosť

Účinnosť lieku Bylvay u pacientov s PFIC sa hodnotila v dvoch skúšaniach fázy 3 a v jednom skúšaní fázy 2 na zistenie dávky (A4250-003) u pediatrických pacientov s cholestatickým ochorením pečene, vrátane PFIC. Štúdia A4250-005 bola 24-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšanie uskutočnené u 62 pacientov s potvrdenou diagnózou PFIC typu 1 alebo typu 2. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na placebo alebo dávku 40 alebo 120 µg/kg/deň odevixibátu a stratifikovaní podľa typu PFIC (1 alebo 2) a veku (6 mesiacov až 5 rokov, 6 až 12 rokov a 13 až ≤ 18 rokov). Pacienti s patologickými zmenami génu ABCB11, u ktorých sa predpokladá úplná absencia proteínu BSEP, a pacienti s ALT > 10 × ULN alebo bilirubínom > 10 × ULN boli vylúčení. 13 % pacientov predtým podstúpilo chirurgickú diverziu žľe. Pacienti, ktorí dokončili Štúdiu A4250-005, boli vhodní na zaradenie do Štúdie A4250-008 do 72 týždňového otvoreného rozšíreného skúšania. Celkovo bolo vhodných 116 pacientov na zaradenie do štúdie, vrátane 37 pacientov, ktorí dostali odevixibát v Štúdii A4250-005, a 79 pacientov, ktorí predtým neboli liečení odevixibátom. Výsledky boli analyzované pre Štúdiu A4250-005 a zlúčené pre Štúdie A4250-005 a A4250-008 2, čo predstavuje 96 týždňov liečby pre pacientov, ktorí dokončili liečbu odevixibátom v oboch skúšaniach. Primárnym cieľovým ukazovateľom v Štúdiách A4250-005 a A4250-008 bol podiel pacientov s najmenej 70 % znížením hladín žľových kyselín v sére nalačno alebo tých, ktorí dosiahli hladinu ≤ 70 µmol/l v 24. týždni.

Podiel pozitívneho hodnotenia svrbenia na úrovni pacienta počas 24-týždňového liečebného obdobia na základe výsledkov hlásených pozorovateľom (*observer-reported outcome*, ObsRO) bol sekundárnym cieľovým ukazovateľom. Pozitívne hodnotenie svrbenia malo skóre ≤ 1 alebo minimálne 1-bodové zlepšenie oproti východiskovej hodnote. Hodnotenie svrbenia sa uskutočňovalo ráno a večer na základe 5-bodovej stupnice (0 – 4). Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmeny od začiatku do konca liečby v raste, parametroch spánku (podľa ObsRO) a ALT.

Medián (rozsah) veku pacientov v Štúdii A4250-005 bol 3,2 (0,5 až 15,9) rokov; 50 % boli muži a 84 % boli belosi. 27 % pacientov malo PFIC typu 1 a 73 % PFIC typu 2. Na začiatku bolo 81 % pacientov liečených UDCA, 66 % rifampicínom a 89 % UDCA a/alebo rifampicínom. Východisková porucha funkcie pečene na základe klasifikácie podľa Childa-Pugha bola mierna u 66 % a stredne závažná u 34 % pacientov. Východisková priemerná hodnota (SD) eGFR bola 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Východiskové priemerné (SD) hladiny ALT boli 99 (116,8) U/l, AST boli 101 (69,8) U/l a bilirubínu boli 3,2 (3,57) mg/dl. Východiskové priemerné (SD) skóre svrbenia (rozsah: 0 – 4) a hladiny žľových kyselín v sére boli podobné u pacientov liečených odevixibátom (2,9 [0,089] a 252,1 [103,0] µmol/l, v uvedenom poradí) a placebo liečených pacientov (3,0 [0,143] a 247,5 [101,1] µmol/l, v uvedenom poradí). Demografické a východiskové charakteristiky zlúčenej populácie fázy 3 boli vo všeobecnosti v súlade s populáciou Štúdie A4250-005. 36 (30 %) pacientov malo PFIC 1. typu, 70 (58 %) malo PFIC 2. typu, 7 (6 %) malo PFIC 3. typu, 4 (3 %) malo epizodickú formu PFIC, 2 (2 %) mali PFIC 4. typu a 2 (2 %) mali PFIC 6. typu.

V tabuľke 4 je uvedené porovnanie kľúčových výsledkov účinnosti v skúšaní 1 medzi odevixibátom a placebo. Tieto údaje sú graficky zobrazené počas 24-týždňového obdobia liečby na obrázku 1 (sérové žľové kyseliny) a obrázku 2 (skóre škrabania sa).

Tabuľka 4: Porovnanie kľúčových výsledkov účinnosti pre odevixibát v porovnaní s placebom počas 24-týždňového liečebného obdobia u pacientov s PFIC v štúdiu A4250-005

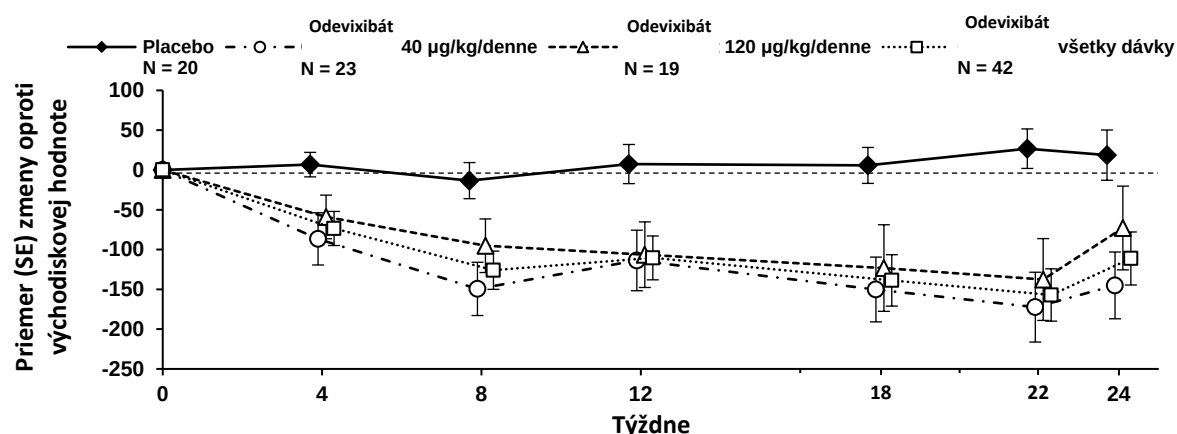
Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (N = 20)	Odevixibát		
		40 µg/kg/deň (N = 23)	120 µg/kg/deň (N = 19)	Celkovo (N = 42)
Podiel pacientov so znížením sérových žľových kyselín na konci liečby (respondéri ^a)				
n (%) (95 % interval spoľahlivosti)	0 (0,00; 16,84)	10 (43,5) (23,19; 65,51)	4 (21,1) (6,05; 45,57)	14 (33,3) (19,57; 49,55)
Rozdiel podielu v porovnaní s placebom (95 % interval spoľahlivosti)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Jednostranná hodnota p ^b		0,0015	0,0174	0,0015
Podiel pozitívnych hodnotení svrbenia počas obdobia liečby				
Podiel	28,74	58,31	47,69	53,51
Rozdiel podielu (SE) v porovnaní s placebom (95 % interval spoľahlivosti) ^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)

^aRespondéri boli definovaní ako aspoň 70 % zníženie koncentrácie žľových kyselín v sére oproti východiskovej hodnote alebo dosiahnutie hladiny ≤ 70 µmol/l.

^bNa základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného podľa typu PFIC. Hodnoty p pre skupiny s dávkami sú upravené podľa multiplicity.

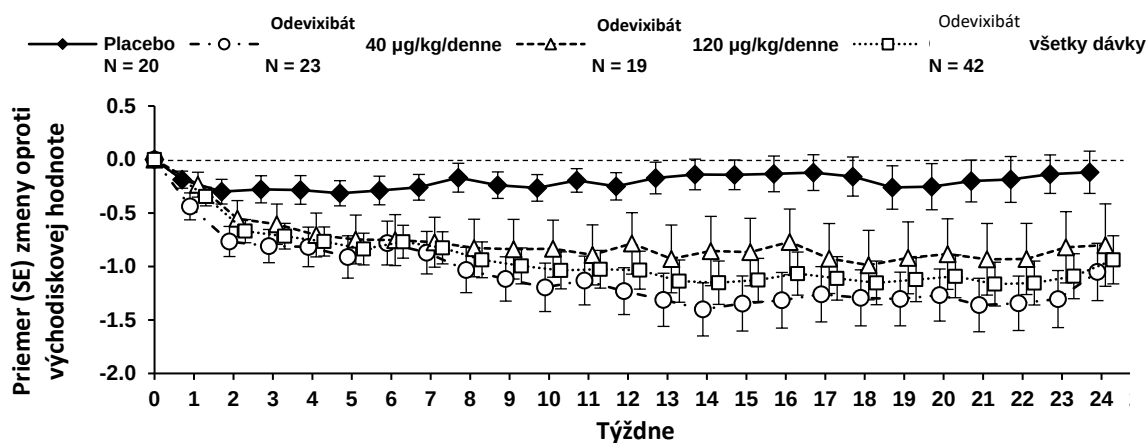
^cNa základe metódy najmenších štvorcov z analýzy kovariančného modelu s dennými a nočnými východiskovými hodnotami svrbenia ako kovarianciami a liečebnou skupinou a stratifikačnými faktormi (typ PFIC a veková kategória) ako fixnými účinkami.

Obrázok 1: Časový priebeh priemernej ($\pm$ SE) zmeny sérovej koncentrácie žľových kyselín (µmol/l) oproti východiskovej hodnote



Počet pacientov							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/deň	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/deň	19	19	16	16	11	11	15
Všetky dávky	42	40	37	36	26	25	32

Obrázok 2: Časový priebeh priemernej ($\pm$ SE) zmeny skóre závažnosti svrbenia (škrabania sa) oproti východiskovej hodnote



Počet pacientov

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/deň	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/deň	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Všetky dávky	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

V súlade s výsledkami zníženia svrbenia (škrabania sa) odevixibát znížil percento dní, počas ktorých pacient potreboval utišujúce prostriedky, a pacienti menej často potrebovali pomoc so zaspávaním a mali menej dní, keď musel byť pri spánku prítomný opatrovateľ. Liečba odevixibátom viedla aj k zlepšeniu výsledkov testov funkcie pečene v porovnaní s východiskovými hodnotami (tabuľka 5). Uvádza sa tiež vplyv odevixibátu na parametre rastu počas 24 týždňov.

Tabuľka 5: Porovnanie výsledkov účinnosti pre parametre rastu a pečenné biochemické parametre pre odevixibát v porovnaní s placebom počas 24-týždňového liečebného obdobia u pacientov s PFIC v Štúdiu A4250-005

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Placebo (N = 20)	Odevixibát		
		40 µg/kg/deň (N = 23)	120 µg/kg/deň (N = 19)	Celkovo (N = 42)
Alanínaminotransferáza (U/l) (priemer [SE])				
Východisková hodnota	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Zmena do 24. týždňa	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Priemerný rozdiel oproti placebo (95 % interval spoľahlivosti) ^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)
Aspartátaminotransferáza (U/l) (priemer [SE])				
Východisková hodnota	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Zmena do 24. týždňa	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Celkový bilirubín (µmol/l) (priemer [SE])				
Východisková hodnota	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Zmena do 24. týždňa	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-skóre výšky (priemer[SE])				
Východisková hodnota	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Zmena do 24. týždňa	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Priemerný rozdiel oproti placebo (95 % interval spoľahlivosti) ^a		0,32 (0,16) (0,00; 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18; 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05; 0,53)
Z-skóre hmotnosti (priemer [SE])				
Východisková hodnota	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Zmena do 24. týždňa	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Priemerný rozdiel oproti placebo (95 % interval spoľahlivosti) ^a		0,28 (0,14) (-0,01; 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22; 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08; 0,44)

^aNa základe metódy najmenších štvorcov zo zmiešaného modelu opakovaných meraní (mixed model for repeated measures, MMRM) s východiskovou hodnotou ako kovariáciou a liečebnou skupinou, návštevou, interakciami liečba-návšteva, interakciami liečba-východisková hodnota a stratifikačnými faktormi (typ PFIC a veková kategória) ako fixnými účinkami.

V súhrnnej analýze fázy 3 bol medián trvania expozície u 121 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku odevixibátu, 102,0 týždňov. 87 (72 %) zo 121 pacientov dostalo ≥ 72 týždňov liečby odevixibátom.

V 24. týždni bolo 36 % pacientov respondérov na sérové žľčové kyseliny (N = 112); tento účinok pretrvával v 72. týždni, kedy bolo 44 % pacientov respondérov na sérové žľčové kyseliny (N=85). Skóre svrbenia sa konzistentne zlepšilo o 63,5 % v 24. týždni (N = 102) a o 72,3 % v 72. týždni (N = 76).

Miera respondérov na žľčové kyseliny v sére v 72. týždni u pacientov s PFIC1 bola 25 % (7 z 28 pacientov), 49 % (22 zo 45) pre PFIC2 a 67 % (8 z 12) u pacientov s inými typmi PFIC. Pozitívne hodnotenie svrbenia na úrovni pacientov počas 72 týždňov bolo podobné u pacientov s PFIC1 (N = 24) a PFIC2 (N = 43), s mierou odpovede 69 % a 70 %, v uvedenom poradí. V podskupine pacientov s inými typmi PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 a epizodická PFIC, N = 9) bolo 91 % respondérov.

Priemerné (SD) zmeny oproti východiskovej hodnote v 72. týždni v ALT, AST a celkovom bilirubíne v zlúčenej skupine fázy 3 boli -25,88 (119,18) U/l (N = 78), -9,38 (69,279) U/l (N = 79) a -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dl) (N = 79), v uvedenom poradí. Výsledky pre GGT boli variabilné. Počas dlhodobej liečby odevixibátom sa pozorovalo konzistentné a podstatné zlepšenie rastu. Priemerné skóre výšky a hmotnosti sa zlepšilo na -1,26 a -0,75 v 72. týždni, čo predstavuje priemerné (SD) zmeny 0,44 (0,705) (N = 76) a 0,42 (0,762) (N = 77), v uvedenom poradí.

Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Odevixibát sa po perorálnom podaní absorbuje minimálne. Údaje o absolútnej biologickej dostupnosti u ľudí nie sú k dispozícii a odhadovaná relatívna biologická dostupnosť je $< 1\%$. Maximálna koncentrácia odevixibátu v plazme ($C_{\max}$) sa dosiahne za 1 až 5 hodín. Simulované hodnoty $C_{\max}$ v populácii pediatrických pacientov s PFIC pre dávky 40 a 120 $\mu\text{g/kg/deň}$ sú 0,211 ng/ml a 0,623 ng/ml, v uvedenom poradí, a hodnoty AUC boli 2,26 $\text{ng} \times \text{h/ml}$ a 5,99 $\text{ng} \times \text{h/ml}$, v uvedenom poradí. Pri podávaní raz denne je akumulácia odevixibátu minimálna.

Vplyv jedla

Systematická expozícia odevixibátu nepredpovedá účinnosť. Úprava dávky kvôli vplyvu jedla sa preto nepovažuje za potrebnú. Súbežné podávanie jedla s vysokým obsahom tukov (800 – 1 000 kalórií a približne 50 % celkového kalorického obsahu jedla z tuku) malo za následok zníženie $C_{\max}$ o 72 % a AUC_{0-24} o 62 % v porovnaní s podaním nalačno. Keď bolo odevixibátom posypané jablkové pyré, boli pozorované poklesy $C_{\max}$ a AUC_{0-24} približne o 39 %, resp. 36 % v porovnaní s podávaním nalačno. Vzhľadom na chýbajúci vzťah FK/FD a potrebu posypať obsahom kapsuly odevixibátu jedlo mladším deťom, sa odevixibát môže podávať s jedlom.

Distribúcia

Odevixibát sa z viac ako 99 % viaže na proteíny ľudskej plazmy. Priemerný zdanlivý distribučný objem (V/F) upravený podľa telesnej hmotnosti je pre pediatrických pacientov pre dávkové režimy 40 a 120 $\mu\text{g/kg/deň}$ 40,3 a 43,7 l/kg, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Odevixibát sa u ľudí metabolizuje minimálne.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 3 000 μg rádioaktívne značeného odevixibátu zdravým dospelým bolo priemerné percento zistenej rádioaktivity z podanej dávky v stolici 82,9 %, menej ako 0,002 % sa zistilo v moči. Zistilo sa, že viac ako 97 % rádioaktivity stolice predstavoval nezmenený odevixibát.

Priemerný zdanlivý celkový klírens CL/F normalizovaný podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov pre režimy dávkovania 40 $\mu\text{g/kg/deň}$ je 26,4 l/kg/h a pre 120 $\mu\text{g/kg/deň}$ je 23,0 l/kg/h a priemerný polčas eliminácie je približne 2,5 hodiny.

Linearita/nelinearita

Hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-t} sa zvyšujú so zvyšujúcimi sa dávkami proporcionálne k dávke, avšak kvôli vysokej interindividuálnej variabilite približne 40 %, nie je možné presne odhadnúť proporionalitu dávky.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V súlade s mechanizmom a miestom pôsobenia odevixibátu v gastrointestinálnom trakte sa nepozoruje žiadny vzťah medzi systémovou expozíciou a klinickými účinkami. Taktiež nebolo možné stanoviť

žiadny vzťah dávka-reakcia pre skúmané dávkové rozpätie 10 – 200 µg/kg/deň a FD parametre C4 a FGF19.

Osobitné populácie

Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike odevixibátu na základe veku, pohlavia alebo rasy.

Porucha funkcie pečene

Väčšina pacientov s PFIC mala určitý stupeň poruchy funkcie pečene z dôvodu choroby. Pečeňový metabolizmus odevixibátu nie je hlavnou zložkou eliminácie odevixibátu. Analýza údajov z placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s PFIC typu 1 a 2 nepreukázala klinicky významný vplyv miernej poruchy funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pughovej) na farmakokinetiku odevixibátu. Aj keď hodnoty CL/F upravené podľa telesnej hmotnosti boli nižšie a hodnoty V/F upravené podľa telesnej hmotnosti boli väčšie u pediatrických pacientov s PFIC triedy B podľa Childa-Pughovej v porovnaní so zdravými pacientmi, bezpečnostný profil bol medzi skupinami pacientov porovnateľný. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pughovej) neboli sledovaní.

Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o pacientoch s poruchou funkcie obličiek, ale predpokladá sa, že vplyv poruchy funkcie obličiek bude malý z dôvodu nízkej systémovej expozície a toho, že odevixibát sa nevylučuje močom.

In vitro štúdie

V *in vitro* štúdiách odevixibát neinhiboval enzýmy CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 v klinicky významných koncentráciách, ale preukázalo sa, že je inhibítorom CYP3A4/5.

Odevixibát neinhibuje transportéry P-gp, proteín rezistencie na rakovinu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), transportér organických aniónov (*organic anion transporter*; OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportér organických katiónov (*organic cation transporter*, OCT2), transportér extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion transporter*; MATE1 alebo MATE2-K).

Odevixibát nie je substrátom BCRP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaníach, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým expozíciám a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledovné:

Reprodukčná a vývojová toxicita

U gravidných novozélandských bielych králikov sa pozoroval predčasný pôrod/potrat u dvoch králikov, ktorí dostávali odevixibát počas obdobia organogenézy plodu pri viacnásobnej expozícii vo výške $\geq 2,3$ -násobku predpokladanej klinickej expozície (na základe celkovej plazmatickej hodnoty odevixibátu AUC₀₋₂₄). Zníženie telesnej hmotnosti matky a spotreby potravy bolo zaznamenané vo všetkých dávkových skupinách (prechodné pri viacnásobnej expozícii 1,1 očakávanej dávky).

Zistilo sa, že počnúc viacnásobnou expozíciou vo výške 1,1-násobku klinickej expozície u ľudí (na základe celkovej plazmatickej hodnoty odevixibátu AUC₀₋₂₄) 7 plodov (1,3 % všetkých plodov vystavených odevixibátu) vo všetkých dávkových skupinách malo kardiovaskulárne defekty (t. j. ventrikulárny divertikul, zmenšenú komoru a dilatovaný aortálny oblúk). Pri podaní odevixibátu gravidným potkanom sa nepozorovali žiadne takéto malformácie. Vzhľadom na nálezy na králikoch nemožno vylúčiť vplyv odevixibátu na kardiovaskulárny vývin.

Odevixibát nemal žiadny vplyv na reprodukčný výkon, plodnosť, embryo-fetálny vývin alebo prenatalne/postnatálne vývinové štúdie u potkanov pri opakovanej expozícii vo výške 133-násobku predpokladanej klinickej expozície (na základe celkovej plazmatickej hodnoty odevixibátu AUC₀₋₂₄) vrátane mladistvých (expozícia vo výške 63-násobku predpokladanej expozície u človeka).

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní odevixibátu do zvieracieho mlieka.

V štúdiách na zvieratách sa prítomnosť odevixibátu v materskom mlieku nemerala. Expozícia sa preukázala u mláďat laktujúcich samíc v štúdiu prenatalnej a postnatalnej vývinovej toxicity na potkanoch (3,2 – 52,1 % plazmatickej koncentrácie odevixibátu dojčiacich samíc). Je preto možné, že odevixibát je prítomný v materskom mlieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza Ph.Eur

Obal kapsuly

Bylvay 200 µg a 600 µg tvrdé kapsuly
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

Bylvay 400 µg a 1 200 µg tvrdé kapsuly
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Potlačový atrament

Šelak
Propylénglykol
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, ktorý je zabezpečený proti neoprávnenej manipulácii.

Veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/001

EU/1/21/1566/002

EU/1/21/1566/003

EU/1/21/1566/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky štúdie na základe údajov z registra chorôb pre pacientov vo veku 6 mesiacov alebo starších s progresívnou familiárnou intrahepatálnou cholestázou (PFIC) v súlade s dohodnutým protokolom, s cieľom	Každoročné priebežné správy sa predkladajú spolu s každoročným prehodnotením.

Popis	Termín vykonania
zistiť, či liečba odevixibátom oddiali chirurgickú diverziu žlče (<i>surgical biliary diversion</i> , SBD) a/alebo transplantáciu pečene (OLT), v porovnaní so zhodnou skupinou neliečených pacientov s PFIC.	

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE 200 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Bylvay 200 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY PRE 200 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY****1. NÁZOV LIEKU**

Bylvay 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE 400 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 400 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Bylvay 400 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FLAŠKY PRE 400 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 400 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej
25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE PRE 600 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 600 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 600 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej
25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Bylvay 600 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠKY PRE 600 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 600 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 600 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej
25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽA PRE 1 200 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej
25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Bylvay 1 200 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠKY PRE 1 200 MIKROGRAMOVÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Bylvay 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 1 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej
25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1566/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bylvay 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 400 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 600 mikrogramov tvrdé kapsuly
Bylvay 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly
odevixibát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú (informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4).

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bylvay a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bylvay
3. Ako užívať Bylvay
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bylvay
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bylvay a na čo sa používa

Bylvay obsahuje liečivo odevixibát. Odevixibát je liek, ktorý zvyšuje vylučovanie látok nazývaných žlčové kyseliny z tela. Žlčové kyseliny sú zložky tráviacej tekutiny nazývanej žlč, ktorá vzniká v pečeni a vylučuje sa do čriev. Odevixibát blokuje mechanizmus, ktorý žlčové kyseliny, ktoré splnili funkciu, normálne opätovne vstrebáva z čriev. Týmto sa umožňuje, aby sa vylúčili stolicou.

Bylvay sa používa na liečbu progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších. PFIC je ochorenie pečene spôsobené hromadením žlčových kyselín (cholestáza), ktoré sa časom zhoršuje a je často sprevádzané silným svrbením.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bylvay

Neužívajte Bylvay

- ak ste alergický na odevixibát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Bylvay, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- vám bola diagnostikovaná úplná absencia alebo nedostatok funkcie proteínu transportnej pumpy solí žlčových kyselín,
- máte závažne zníženú funkciu pečene,

- máte zníženú pohyblivosť žalúdka alebo čriev alebo zníženú cirkuláciu žlčových kyselín medzi pečeňou, žlčou a tenkým črevom v dôsledku liekov, chirurgických výkonov alebo chorôb iných ako PFIC, pretože vyššie uvedené môžu znížiť účinok odevixibátu.

Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u vás počas užívania lieku Bylvay vyskytne hnačka. Pacientom s hnačkou sa odporúča piť dostatočné množstvo tekutín, aby sa zabránilo dehydratácii.

Pri užívaní Bylvay sa môžu pri testoch funkcie pečene vyskytnúť zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. Predtým, ako začnete užívať liek Bylvay, vám váš lekár zmeria funkciu pečene, aby zistil, ako dobre funguje vaša pečeň. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať funkciu pečene.

Váš lekár vám tiež môže skontrolovať hladiny vitamínu A, D a E v krvi a hodnotu zrážania krvi INR pred liečbou a počas liečby liekom Bylvay.

Deti

Bylvay sa neodporúča pre deti do 6 mesiacov, pretože nie je známe, či je bezpečný a účinný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Bylvay

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Liečba odevixibátom môže ovplyvniť absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch, ako sú vitamín A, D a E a niektorých liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neodporúča sa používať Bylvay počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Nie je známe, či odevixibát môže prechádzať do materského mlieka a ovplyvňovať dieťa. Lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prestať dojčiť alebo sa vyhnúť liečbe liekom Bylvay, a to podľa prínosu dojčenia pre dieťa a lieku Bylvay pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bylvay nemá žiadny vplyv alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Bylvay

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečbu musí začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou progresívneho ochorenia pečene so zníženým prietokom žlče.

Dávka lieku Bylvay je založená na vašej telesnej hmotnosti. Lekár stanoví správne množstvo a silu kapsúl, ktoré budete užívať.

Odporúčaná dávka je

- 40 mikrogramov odevixibátu na kilogram telesnej hmotnosti jedenkrát denne.

- Ak liek po 3 mesiacoch neúčinkuje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť dávku na 120 mikrogramov odevixibátu na kilogram telesnej hmotnosti (až do maximálnej hodnoty 7 200 mikrogramov jedenkrát denne).

U dospelých sa neodporúčajú žiadne rozdiely v dávkach.

Spôsob užívania

Kapsuly užívajte jedenkrát denne ráno s jedlom alebo bez jedla.

Všetky kapsuly je možné prehltnúť celé a zapiť pohárom vody alebo ich otvoriť a obsahom posypať jedlo alebo tekutinu primeranú veku (napríklad materské mlieko, dojčenská výživa alebo voda).

Väčšie 200 mikrogramov a 600 mikrogramov kapsuly sú určené na otvorenie a posypanie na jedlo alebo vsypanie do tekutiny primeranej veku, ale môžu sa prehltnúť celé.

Menšie 400 mikrogramov a 1 200 mikrogramov kapsuly sú určené na prehltnutie vcelku, môžu sa však otvoriť a posypať na jedlo alebo vsypať do tekutiny primeranej veku.

Podrobný návod ako otvoriť kapsule a vysypať ich obsah na jedlo alebo do tekutiny je uvedený na konci tejto písomnej informácie.

Ak liek nezlepší váš stav po 6 mesiacoch nepretržitého denného užívania, lekár odporučí alternatívnu liečbu.

Ak užijete viac lieku Bylvay, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa lieku Bylvay, povedzte to svojmu lekárovi.

Možné príznaky predávkovania sú hnačka, problémy so žalúdkom a črevami.

Ak zabudnete užiť Bylvay

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Bylvay

Neprestávajte užívať liek Bylvay bez toho, aby ste sa najskôr poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s nasledujúcou frekvenciou:

Veľmi časté (môže postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka vrátane hnačky s krvavou stolicou, mäkká stolica
- bolesť brucha
- vracanie

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- zväčšená pečeň

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bylvay

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaške za značkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bylvay obsahuje

- Liečivo je odevixibát.
Každá 200 mikrogramov tvrdá kapsula lieku Bylvay obsahuje 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).
Každá 400 mikrogramov tvrdá kapsula lieku Bylvay obsahuje 400 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).
Každá 600 mikrogramov tvrdá kapsula lieku Bylvay obsahuje 600 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).
Každá 1 200 mikrogramov tvrdá kapsula lieku Bylvay obsahuje 1 200 mikrogramov odevixibátu (vo forme seskvihydrátu).

Ďalšie zložky sú:

- Obsah kapsuly
Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza

Obal kapsuly

Bylvay 200 mikrogramov a 600 mikrogramov tvrdé kapsuly

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Bylvay 400 mikrogramov a 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Potlačový atrament

Šelak

Propylénglykol

Čierny oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Bylvay a obsah balenia

Bylvay 200 mikrogramov tvrdé kapsuly:

Kapsuly veľkosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s nepriehľadným viečkom slonovinovej farby a nepriehľadným bielym telom s označením „A200“ vytlačeným čiernym atramentom.

Bylvay 400 mikrogramov tvrdé kapsuly:

Kapsuly veľkosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s nepriehľadným viečkom oranžovej farby a nepriehľadným bielym telom s označením „A400“ vytlačeným čiernym atramentom .

Bylvay 600 mikrogramov tvrdé kapsuly:

Kapsuly veľkosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s nepriehľadným viečkom slonovinovej farby a nepriehľadným telom slonovinovej farby s označením „A600“ vytlačeným čiernym atramentom .

Bylvay 1 200 mikrogramov tvrdé kapsuly:

Kapsuly veľkosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s nepriehľadným oranžovým viečkom a nepriehľadným oranžovým telom s označením „A1200“ vytlačeným čiernym atramentom .

Tvrdé kapsuly lieku Bylvay sú balené v plastovej fľaši s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, ktorý je zabezpečený proti neoprávnenej manipulácii. Veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

Výrobca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 Lietuvus 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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

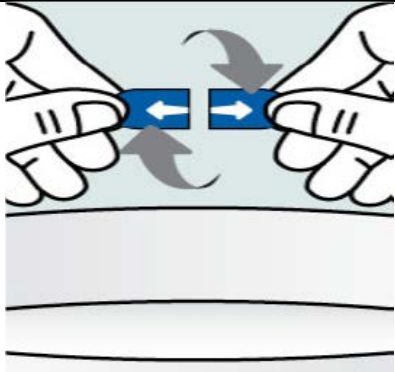
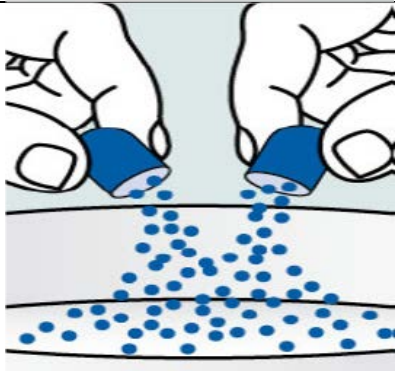
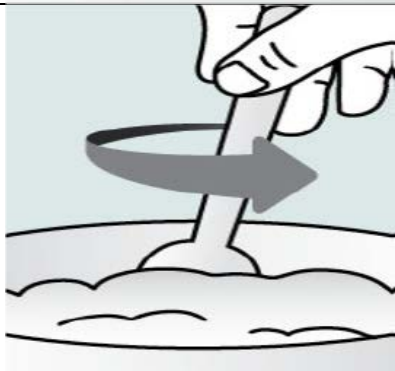
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Návod na použitie

Pokyny na otvorenie kapsúl a posypanie obsahu na jedlo:

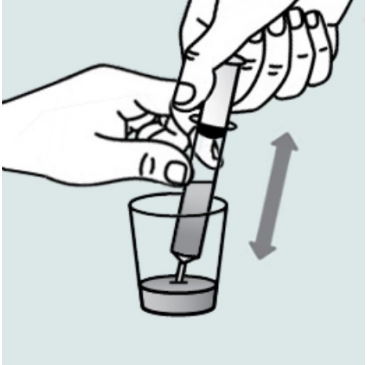
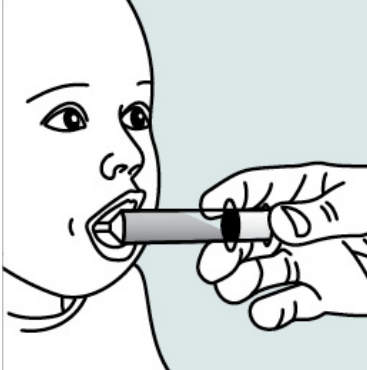
Krok 1. Do misky vložte malé množstvo mäkkého jedla (2 polievkové lyžice/30 ml jogurtu, jablkového pyré, banánového alebo mrkvového pyré, čokoládového pudingu, ryžového pudingu alebo ovsenej kaše). Jedlo má mať izbovú alebo nižšiu teplotu.

	Krok 2: • Kapsulu držte na oboch koncoch vo vodorovnej polohe, konce otočte opačným smerom.
	Krok 3: • Konce odtiahnite od seba a obsah vysypte do misky s mäkkým jedlom. • Na kapsulu jemne poklepte, aby sa zaručilo, že sa vysypú všetky pelety. • Ak je potrebných viac kapsúl ako jedna, zopakujte predchádzajúci krok.
	Krok 4: • Jemne premiešajte obsah kapsuly s mäkkým jedlom.
• Celú dávku užite ihneď po zamiešaní. Neuchovávajte zmes na neskoršie použitie. • Dávku zapite pohárom vody. • Všetky prázdne obaly kapsúl zlikvidujte.	

Pokyny na otvorenie kapsúl a vysypanie ich obsahu do tekutiny primeranej veku pacienta:

Nepodávajte z fľašky alebo pohárika s náustkom, pretože častice by neprešli otvorom. Častice sa v tekutine nerozpustia.

Ak doma nemáte vhodnú perorálnu striekačku (na podanie do úst), spýtajte sa v lekárni.

	Krok 1: • Kapsulu držte na oboch koncoch vo vodorovnej polohe, konce otočte opačným smerom. • Konce odtiahnite od seba a obsah vysypte do malého hrnčeka alebo pohára. • Na kapsulu jemne poklepte, aby sa zaručilo, že sa vysypú všetky pelety. Ak je potrebných viac kapsúl ako jedna, zopakujte predchádzajúci krok.
	• Pridajte 1 čajovú lyžičku (5 ml) tekutiny primeranej veku (napríklad materské mlieko, dojčenská výživa alebo voda). • Pelety nechajte v tekutine približne 5 minút, aby sa úplne navlhčili (pelety sa nerozpustia).
	Krok 2: • Po 5 minútach úplne ponorte hrot perorálnej striekačky do pohára. • Pomaly ťahajte piest striekačky nahor a nasajte do nej všetku zmes tekutiny a peliet. Potom opatrne stlačte piest znova dolu a všetku zmes tekutiny a peliet vyprázdňte späť do pohára. Tento postup opakujte 2- až 3-krát, aby sa zaručilo, že sa pelety s tekutinou dôkladne premiešali.
	Krok 3: • Potiahnutím piestu na konci perorálnej striekačky natiahnete celý obsah do striekačky.
	Krok 4: • Vložte hrot striekačky dieťaťu do prednej časti úst medzi jazyk a stranu úst. Tlakom na piest dieťaťu do tohto miesta opatrne vytlačte zmes tekutiny a peliet. Zmes tekutiny a peliet nevytláčajte do zadnej časti hrdla dieťaťa, pretože by sa mohlo začať dusiť alebo dávať.
• Ak v pohári zostane zmes tekutiny a peliet, zopakujte krok 3 a krok 4 kým sa nepodá celá dávka. • Celú dávku podajte ihneď po zmiešaní. Zmes tekutiny a peliet neuchovávajte na budúce použitie. • Po požití dávky podajte materské mlieko, dojčenskú výživu alebo inú veku primeranú tekutinu. • Prázdne obaly kapsúl zlikvidujte.	