

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Bylvay 200 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 400 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 600 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 1200 mikrogramov trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bylvay 200 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 200 mikrogramom odeviksibata.

Bylvay 400 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 400 mikrogramom odeviksibata.

Bylvay 600 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 600 mikrogramom odeviksibata.

Bylvay 1200 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 1200 mikrogramom odeviksibata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Bylvay 200 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay 400 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A400“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay 600 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A600“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay 1200 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A1200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bylvay je indicirano za zdravljenje progresivne družinske intrahepatične holestaze (progressive familial intrahepatic cholestasis – PFIC) pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju PFIC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek odeviksibata je 40 µg/kg peroralno enkrat dnevno zjutraj. Odeviksibat se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Preglednica 1 prikazuje jakost in število kapsul, ki jih je treba jemati dnevno glede na telesno maso, da se doseže dnevni odmerek približno 40 µg/kg.

Preglednica 1: Število kapsul Bylvay za doseganje nominalnega odmerka 40 µg/kg/dan

Telesna masa (v kg)	Število kapsul 200 µg		Število kapsul 400 µg
4 do < 7,5	1	ali	ni relevantno
7,5 do < 12,5	2	ali	1
12,5 do < 17,5	3	ali	ni relevantno
17,5 do < 25,5	4	ali	2
25,5 do < 35,5	6	ali	3
35,5 do < 45,5	8	ali	4
45,5 do < 55,5	10	ali	5
≥ 55,5	12	ali	6

Glede na predvideno enostavnost uporabe se priporočata jakost in število kapsul, ki sta zapisana s **krepko pisavo**.

Povečevanje odmerka

Po uvedbi zdravljenja z odeviksibatom se lahko pri nekaterih bolnikih postopoma izboljša pruritus in znižajo ravni žolčnih kislin v serumu. Če po treh mesecih neprekinjenega zdravljenja ni zadovoljivega kliničnega odziva, se lahko odmerek poveča na 120 µg/kg/dan (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2 prikazuje jakost in število kapsul, ki jih je treba jemati dnevno glede na telesno maso, da se doseže dnevni odmerek približno 120 µg/kg/dan, pri čemer največji dnevni odmerek znaša 7 200 µg na dan.

Preglednica 2: Število kapsul Bylvay za doseganje nominalnega odmerka 120 µg/kg/dan

Telesna masa (v kg)	Število kapsul 600 µg		Število kapsul 1 200 µg
4 do < 7,5	1	ali	ni relevantno
7,5 do < 12,5	2	ali	1
12,5 do < 17,5	3	ali	ni relevantno
17,5 do < 25,5	4	ali	2
25,5 do < 35,5	6	ali	3
35,5 do < 45,5	8	ali	4
45,5 do < 55,5	10	ali	5

$\geq 55,5$	12	ali	6
-------------	----	-----	---

Glede na predvideno enostavnost uporabe se priporočata jakost in število kapsul, ki sta zapisana s **krepko pisavo**.

Za bolnike, pri katerih po šestih mesecih neprekinjenega dnevnega zdravljenja z odeviksibatom ni mogoče dokazati koristi zdravljenja, je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Izpuščeni odmerki

Bolnik naj izpuščeni odmerek vzame čim prej, pri čemer pa ne sme vzeti več kot enega odmerka dnevno.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi odeviksibata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (end-stage renal disease – ESRD), ki potrebujejo hemodializo, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Podatki o bolnikih s PFIC in hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso na voljo. Pri uporabi odeviksibata pri teh bolnikih je potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost odeviksibata pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Bylvay je namenjeno peroralni uporabi. Zdravilo je treba jemati zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Večje kapsule po 200 µg in 600 µg naj bi bolnik predvidoma odprl in vsebino posul po hrani ali v tekočino, lahko pa se jih pogoltne tudi cele.

Manjše kapsule po 400 µg in 1200 µg naj bi bolnik predvidoma pogoltnil cele, lahko pa jih tudi odpre in vsebino posuje po hrani ali v tekočino.

Če bo bolnik pogoltnil celo kapsulo, mu je treba naročiti, naj jo vzame zjutraj s kozarcem vode.

Dajanje z mehko hrano

Če bo bolnik kapsule odprl in vsebino posul po mehki hrani, mu je treba naročiti, naj:

- da v skledo majhno količino (30 ml/2 jušni žlici) mehke hrane (jogurt, jabolčna čežana, ovsena kaša, bananin pire, korenčkov pire, puding z okusom čokolade ali mlečni riž). Hrana mora imeti sobno ali nižjo temperaturo;
- kapsulo drži vodoravno na obeh koncih, zasuče konca v nasprotnih smereh in ju povleče narazen, da izprazni pelete v skledo z mehko hrano. Po kapsuli naj nežno potrka, da se popolnoma izprazni;
- če je za odmerek potrebna več kot ena kapsula, naj ponovi prejšnji korak;
- pelete z žlico nežno vmeša v mehko hrano;
- zaužije celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi naj ne shranjuje za poznejšo uporabo;
- po zaužitju odmerka popije kozarec vode;
- zavrže vse prazne ovojnice kapsul.

Dajanje s tekočino (uporabiti je treba peroralno brizgo)

Če bo skrbnik kapsule odprl in stresel v tekočino, mu je treba naročiti, naj:

- kapsulo drži vodoravno na obeh koncih, zasuje konca v nasprotnih smereh in ju povleče narazen, da izprazni pelete v majhno skodelico za mešanje. Po kapsuli naj nežno potrka, da se popolnoma izprazni;
- če je za odmerek potrebna več kot ena kapsula, ponovi prejšnji korak;
- doda 1 čajno žličko (5 ml) starosti primerne tekočine (na primer materino mleko, formula za dojenčke ali voda). Pelete naj pusti v tekočini približno 5 minut, da se popolnoma namočijo (pelete se ne bodo raztopile);
- po 5 minutah celotno konico peroralne brizge da v skodelico za mešanje. Počasi naj vleče bat brizge, da v brizgo povleče zmes tekočine in pelet. Nežno naj potisne bat nazaj navzdol, da iztisne zmes tekočine in pelet nazaj v skodelico za mešanje. Ta korak naj ponovi 2- do 3-krat, da zagotovi, da se vse pelete zmešajo s tekočino (pelete se ne bodo raztopile);
- v brizgo potegne celotno vsebino tako, da povleče bat na koncu brizge;
- konico brizge vstavi v sprednji del otrokovih ust med jezik in stranski del ust, nato pa nežno potisne bat, da izbrizga zmes tekočine in pelet med otrokov jezik in stranski del ust. Zmesi tekočine in pelet naj ne izbrizga v zadnji del otrokovega grla, saj bi se otrok lahko začel daviti ali dušiti;
- v primeru, da v skodelici za mešanje ostane še kaj zmesi pelet in tekočine, ponavlja prejšnji korak, dokler otroku ne da celotnega odmerka. Zmesi naj ne shranjuje za poznejšo uporabo;
- po odmerku otroku da materino mleko, formulo za dojenčke ali drugo starosti primerno tekočino;
- zavrže vse prazne ovojnice kapsul.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mehanizem delovanja odeviksibata zahteva ohranitev enterohepatične cirkulacije žolčnih kislin in prenosa žolčnih soli v žolčne kanale. Bolezenska stanja, zdravila ali kirurški posegi, ki poslabšajo gibljivost prebavil ali enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin, vključno s prenosom žolčnih soli v žolčne kanale, lahko zmanjšajo učinkovitost odeviksibata. Zato se npr. bolniki s PFIC2, pri katerih je ugotovljena popolna odsotnost ali zmanjšanje delovanja eksportne črpalke žolčne soli (bile salt export pump – BSEP) (tj. bolniki s podvrsto BSEP3 bolezni PFIC2), ne bodo odzvali na odeviksibat.

Kliničnih podatkov o uporabi odeviksibata pri drugih podvrstah PFIC, razen podvrste 1 in 2, je malo ali pa jih sploh ni.

Bolnikov s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o rednih preiskavah delovanja jeter.

Pri jemanju odeviksibata so poročali o driski kot pogostem neželenem učinku. Driska lahko povzroči dehidracijo. Bolnike je treba redno spremljati, da se med epizodami driske zagotovi primerna hidracija (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli odeviksibat, so opazili zvišanje vrednosti ALT in AST (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z odeviksibatom in med njim je treba pri bolnikih opraviti preiskave delovanja jeter.

Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi pri preiskavah delovanja jeter je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bylvay se za vse bolnike priporoča ocena vrednosti v maščobah topnih vitaminov (vitamini A, D, E) in mednarodno umerjenega razmerja (INR) ter zagotovi spremljanje v skladu s standardno klinično prakso.

Zdravljenje z odeviksibatom lahko vpliva na absorpcijo v maščobah topnih zdravil (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenašalci posredovane interakcije

Odeviksibat je substrat za izločevalni prenašalec P-glikoprotein (P-gp). Pri zdravih odraslih osebah je sočasna uporaba močnega zaviralca P-gp itrakonazola povečala plazemsko izpostavljenost pri enkratnem odmerku odeviksibata 7 200 µg za približno 50–60 %. To povečanje ni klinično pomembno. V študijah *in vitro* drugih potencialno pomembnih s prenašalci posredovanih interakcij niso odkrili (glejte poglavje 5.2).

Interakcije, ki jih povzroči citokrom P450

V študijah *in vitro* odeviksibat ni induciral encimov CYP (glejte poglavje 5.2).

V študijah *in vitro* se je pokazalo, da je odeviksibat zaviralec CYP3A4/5 (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravih odraslih osebah je sočasna uporaba odeviksibata zmanjšala površino pod krivuljo (AUC) peroralnega midazolama (substrat CYP3A4) za 30 % in izpostavljenost 1-OH-midazolamu za manj kot 20 %, kar ni klinično pomembno.

Študij medsebojnega delovanja z UDCA in rifampicinom niso izvedli.

V študiji medsebojnega delovanja z lipofilnim kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom, ki vsebuje etinilestradiol (EE) (0,03 mg) in levonorgestrel (LVN) (0,15 mg), ki so jo izvedli pri zdravih odraslih ženskah, sočasna uporaba odeviksibata ni imela vpliva na AUC LVN, AUC EE pa se je zmanjšala za 17 %, kar ne velja za klinično pomembno. Študij medsebojnega delovanja z drugimi lipofilnimi zdravili niso izvedli, zato vpliva na absorpcijo drugih v maščobah topnih zdravil ni mogoče izključiti.

V kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli odeviksibat, opazili znižane vrednosti v maščobah topnih vitaminov. Vrednosti v maščobah topnih vitaminov je treba spremljati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrska populacija

Študij medsebojnega delovanja pri pediatričnih bolnikih niso izvedli. Razlik med odraslo in pediatrično populacijo ni pričakovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Bylvay uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi odeviksibata pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Bylvay se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se odeviksibat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. O izločanju odeviksibata v mleko živali ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/opustitvijo zdravljenja z zdravilom Bylvay, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o plodnosti pri ljudeh niso na voljo. V študijah na živalih niso opazili neposrednih ali posrednih učinkov na plodnost ali razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Bylvay nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je driska, o kateri so poročali pri (7 %) bolnikov.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s PFIC, starih od 4 mesecev do 25 let (mediana 3 leta in 7 mesecev).

Učinki so razvrščeni po organskih sistemih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s PFIC

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Bolezni prebavil	Pogosti	driska, bolečine v trebuhu ^a , hemoragična driska, mehko blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	zvišane vrednosti ALT
	Pogosti	hepatomegalija zvišane vrednosti AST

^a vključuje bolečine v zgornjem delu trebuha

ALT = alanin aminotransferaza

AST = aspartat aminotransferaza

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na prebavila

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bylvay, so se neželeni učinki na prebavila pojavili s pogostnostjo 11 %. Neželeni učinki driska, bolečine v trebuhu in mehko blato so bili kratkotrajni, večinoma so trajali ≤ 5 dni; povprečni čas do prvega pojava je bil 16 dni. Vsi primeri so bili blagi do zmerni in niso bili resni. Pri dveh bolnikih se je kot neželeni učinek pojavila klinično pomembna driska, opredeljena kot driska, ki je trajala 21 dni ali več, brez katere koli druge etiologije, bila je huda, potrebna je bila hospitalizacija ali so jo smatrali kot pomemben zdravstveni dogodek ali pa jo je spremljala dehidracija, ki je zahtevala zdravljenje s peroralno ali intravensko rehidracijo in/ali druge ukrepe

zdravljenja (glejte poglavje 4.4). O prekinitvi zdravljenja zaradi driske so poročali pri 4 %, o prenehanju zdravljenja z zdravilom Bylvay zaradi driske pa pri 1 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči simptome, ki so posledica pretiranih znanih farmakodinamičnih učinkov zdravila, predvsem drisko in bolezn prebavil.

V kliničnih preskušanjih je največji odmerek odeviksibata pri zdravih osebah znašal 10 000 µg v enkratnem odmerku, brez vsakršnih neželenih posledic.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolniku uvesti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, druga zdravila za bolezni žolča, oznaka ATC: A05AX05

Mehanizem delovanja

Odeviksibat je reverzibilen, močan selektivni zaviralec ilealnega prenašalca žolčne kisline (ileal bile acid transporter – IBAT).

Farmakodinamični učinki

Odeviksibat deluje lokalno v distalnem ileumu tako, da zmanjša ponovni privzem žolčnih kislin in poveča očistek žolčnih kislin skozi debelo črevo, s čimer zmanjša koncentracijo žolčnih kislin v serumu. Obseg zmanjšanja žolčnih kislin v serumu ni povezan s sistemsko farmakokinetiko.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Bylvay pri bolnikih s PFIC so ocenili v dveh preskušanjih faze 3. Preskušanje 1 je bilo 24-tedensko, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje pri 62 bolnikih s potrjeno diagnozo PFIC tipa 1 ali tipa 2. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1, da so prejeli bodisi placebo bodisi 40 ali 120 µg/kg/dan odeviksibata, ter stratificirani po tipu PFIC (1 ali 2) in starosti (od 6 mesecev do 5 let, od 6 do 12 let in od 13 do ≤18 let). Bolniki s patološkimi variacijami gena ABCB11, ki napovedujejo popolno odsotnost beljakovine BSEP, in bolniki z ALT > 10 × ZMN ali bilirubinom > 10 × ZMN so bili izključeni. 13 % bolnikov je imelo pred preskušanjem kirurško preusmeritev žolča. Bolniki, ki so zaključili preskušanje 1, so se lahko vključili v preskušanje 2, 72-tedensko odprto podaljšano preskušanje. Primarni opazovani dogodek v preskušanju 1 je bil delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 70-odstotno znižanje koncentracije žolčne kisline v serumu na tešče ali ki so v 24. tednu dosegli koncentracijo ≤ 70 µmol/l.

Sekundarni opazovani dogodek je bil delež pozitivnih ocen pruritusa na bolnika v 24-tedenskem obdobju zdravljenja, ugotovljen na podlagi poročanja opazovalcev (observer-reported outcome – ObsRO). Pozitivna ocena pruritusa je bila ocena ≤ 1 ali izboljšanje za vsaj 1 točko glede na izhodišče.

Ocenjevanja pruritusa so izvajali zjutraj in zvečer po 5-stopenjski lestvici (0–4). Dodatni sekundarni opazovani dogodki so zajemali spremembe rasti, parametrov spanja (na podlagi ObsRO) in ALT od izhodišča do konca zdravljenja.

Mediana (razpon) starosti bolnikov v preskušanju 1 je bila 3,2 (0,5 do 15,9) leta; 50 % je bilo moških in 84 % belcev. 27 % bolnikov je imelo PFIC tipa 1, 73 % bolnikov pa PFIC tipa 2. V izhodišču je 81 % bolnikov prejelo UDCA, 66 % rifampicin, 89 % pa UDCA in/ali rifampicin. Izhodiščna okvara jeter po Child-Pughovi lestvici je bila blaga pri 66 % in zmerna pri 34 % bolnikov. Izhodiščna povprečna vrednost (SD) eGFR je bila 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Izhodiščne povprečne vrednosti (SD) koncentracije ALT, AST in bilirubina so bile 99 (116,8) e./l, 101 (69,8) e./l in 3,2 (3,57) mg/dl. Izhodiščna povprečna ocena (SD) pruritusa (razpon: 0–4) in koncentracija žolčnih kislin v serumu sta bili podobni pri bolnikih, ki so prejeli odeviksibat (2,9 [0,089] oziroma 252,1 [103,0] μmol/l), in pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,0 [0,143] oziroma 247,5 [101,1] μmol/l).

V preglednici 4 je pregled ključnih rezultatov učinkovitosti odeviksibata v primerjavi s placebom v preskušanju 1. Ti podatki za 24-tedensko obdobje zdravljenja so grafično prikazani na sliki 1 (žolčne kisline v serumu) in sliki 2 (ocene praskanja).

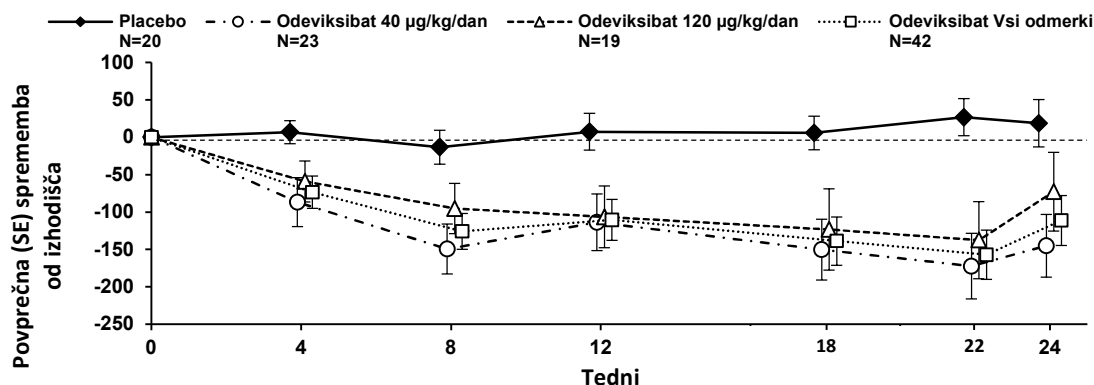
Preglednica 4: Pregled ključnih rezultatov učinkovitosti odeviksibata v primerjavi s placebom v 24-tedenskem obdobju uporabe pri bolnikih s PFIC v preskušanju 1

Opazovani dogodek učinkovitosti	Placebo (N = 20)	Odeviksibat		
		40 µg/kg/dan (N = 23)	120 µg/kg/dan (N = 19)	Skupaj (N = 42)
Delež bolnikov z zmanjšano koncentracijo žolčnih kislin v serumu ob koncu zdravljenja				
n (%) (95-odstotni IZ)	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)
Razlika v deležih v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Enostranska p-vrednost ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Delež pozitivnih ocen pruritusa v obdobju zdravljenja				
Delež	28,74	58,31	47,69	53,51
Razlika v deležih (SE) v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ) ^b		28,23 (9,18) (9,83; 46,64)	21,71 (9,89) (1,87; 41,54)	24,97 (8,24) (8,45; 41,49)

^aNa podlagi Cochran-Mantel-Haenszlove metode, stratificirano po tipu PFIC. P-vrednosti za skupine odmerkov so prilagojene za multiple primerjave.

^bNa podlagi povprečne vrednosti najmanjših kvadratov iz analize kovariančnega modela z dnevnimi in nočnimi izhodiščnimi ocenami pruritusa kot kovariantami ter dejavniki preskusne skupine in stratifikacije (tip PFIC in starostna kategorija) kot fiksnimi učinki.

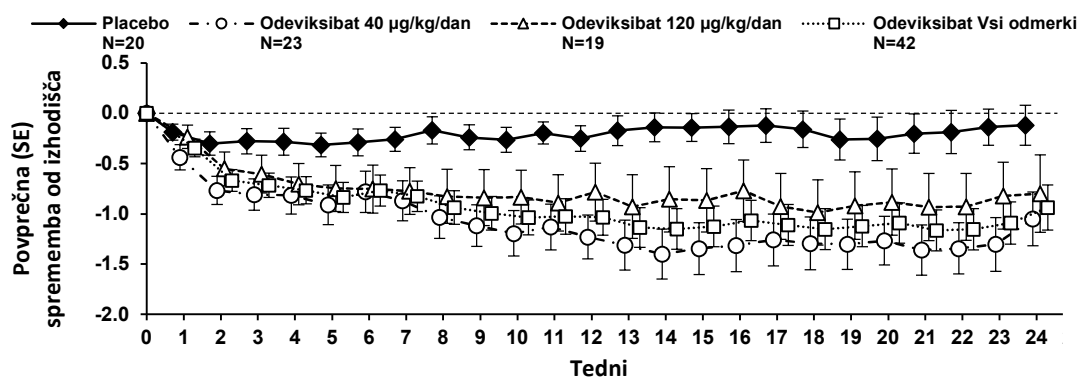
Slika 1: Povprečna ($\pm$ SE) sprememba koncentracije žolčne kisline v serumu ($\mu\text{mol/l}$) v obdobju od izhodišča



Število bolnikov

Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 $\mu\text{g/kg/dan}$	23	21	21	20	15	14	17
120 $\mu\text{g/kg/dan}$	19	19	16	16	11	11	15
Vsi odmerki	42	40	37	36	26	25	32

Slika 2: Povprečna ($\pm$ SE) sprememba ocene resnosti pruritusa (praskanja) v obdobju od izhodišča



Število bolnikov

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 $\mu\text{g/kg/dan}$	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 $\mu\text{g/kg/dan}$	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
Vsi odmerki	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31

V skladu z rezultati zmanjšanja pruritusa (praskanja) se je pri jemanju odeviksibata zmanjšal odstotek dni, ko je bolnik potreboval pomiritev, bolniki so tudi manj pogosto potrebovali pomoč pri uspanju in manj dni spali z negovalcem. Zdravljenje z odeviksibatom je privedlo tudi do izboljšanja rezultatov preiskav delovanja jeter (preglednica 5). Predstavljen je tudi učinek odeviksibata na parametre rasti v 24 tednih.

Preglednica 5: Pregled rezultatov učinkovitosti odeviksibata v primerjavi s placebom na parametre rasti in jetrne biokemične parametre v 24-tedenskem obdobju uporabe pri bolnikih s PFIC v preskušanju 1

Opazovani dogodek učinkovitosti	Placebo (N = 20)	Odeviksibat		
		40 µg/kg/dan (N = 23)	120 µg/kg/dan (N = 19)	Skupaj (N = 42)
Alanin aminotransferaza (e./l) (povprečje [SE])				
Izhodišče	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Sprememba do tedna 24	3,7 (4,95)	−27,9 (17,97)	−25,3 (22,47)	−26,7 (13,98)
Povprečna razlika v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ) ^a		−14,8 (16,63) (−48,3; 18,7)	−14,9 (17,25) (−49,6; 19,9)	−14,8 (15,05) (−45,1; 15,4)
Aspartat aminotransferaza (e./l) (povprečje [SE])				
Izhodišče	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Sprememba do tedna 24	4,7 (5,84)	−36,7 (12,21)	−27,0 (19,42)	−32,1 (11,02)
Skupni bilirubin (µmol/l) (povprečje [SE])				
Izhodišče	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Sprememba do tedna 24	−9,6 (15,16)	−23,7 (9,23)	−19,3 (13,62)	−21,7 (7,92)
Z-ocena višine (povprečje [SE])				
Izhodišče	−2,26 (0,34)	−1,45 (0,27)	−2,09 (0,37)	−1,74 (0,23)
Sprememba do tedna 24	−0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Povprečna razlika v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ) ^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-ocena telesne mase (povprečje [SE])				
Izhodišče	−1,52 (0,32)	−0,74 (0,27)	−1,19 (0,35)	−0,94 (0,21)
Sprememba do tedna 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Povprečna razlika v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ) ^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 podlagi povprečne vrednosti najmanjših kvadratov iz mešanega modela za ponavljajoče se meritve (MMRM) z izhodiščno vrednostjo kot kovarianto ter preskusno skupino, obiskom, interakcijo med obiskom in zdravljenjem, interakcijo med izhodiščem in zdravljenjem ter stratifikacijskimi dejavniki (tip PFIC in starostna kategorija) kot fiksnimi učinki.

Preskušanje 2 je vmesni presek podatkov 72-tedenskega odprtega podaljšanega preskušanja, ki še poteka, pri bolnikih s PFIC, zdravljenih z zdravilom Bylvy 120 µg/kg/dan. Pri 79 bolnikih (s PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] ali PFIC6 [1 %]), ki so do 48 tednov prejeli 120 µg/kg/dan, so opazili trajen učinek na zmanjšanje koncentracije žolčnih kislin v serumu, izboljšanje ocene pruritusa, ALT, AST in skupnega bilirubina. Med 79 bolniki so jih 45 ocenili v 48. tednu zdravljenja z odeviksibatom ali pozneje, od teh je bilo 13 bolnikov s PFIC1, 30 bolnikov s PFIC2 ter po 1 bolnik s PFIC3 in PFIC6; 9 bolnikov s PFIC1, 21 bolnikov s PFIC2, 4 bolniki s PFIC3 in 0 bolnikov s PFIC6 pa 48-tedenskega zdravljenja ni doseglo in je pri njih na presečni datum zdravljenje še potekalo. Skupno 7 bolnikov s PFIC2 je zdravljenje prekinilo pred 48. tednom jemanja odeviksibata. Izboljšane z-ocene za višino in telesno maso kažejo na povečano hitrost rasti in možnost dohitevanja rasti pri aktivno rastočih otrocih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Bylvy za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 mesecev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se odeviksibat minimalno absorbira; podatki o absolutni biološki uporabnosti pri ljudeh niso na voljo, ocenjena relativna biološka uporabnost pa je $< 1\%$. Najvišja koncentracija odeviksibata v plazmi ($C_{\max}$) je dosežena v 1 do 5 urah. Simulirani vrednosti $C_{\max}$ za odmerka 40 in 120 $\mu\text{g/kg/dan}$ pri pediatrični populaciji bolnikov s PFIC sta 0,211 ng/ml in 0,623 ng/ml, vrednosti AUC pa sta 2,26 ng $\times$ h/ml in 5,99 ng $\times$ h/ml. Po odmerjanju enkrat na dan se odeviksibat minimalno kopiči.

Učinek hrane

Sistemska izpostavljenost odeviksibatu ne napoveduje učinkovitosti. Zato prilagajanje odmerka zaradi učinkov hrane ni potrebno. Pri jemanju odeviksibata sočasno z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (800–1000 kalorij s približno 50 % skupne kalorične vsebnosti obroka iz maščob) se je $C_{\max}$ zmanjšala za približno 72 %, AUC₀₋₂₄ pa za približno 62 % v primerjavi z jemanjem na tešče. Ko so odeviksibat posuli po jabolčni čežani, so opazili zmanjšanje $C_{\max}$ za približno 39 % AUC₀₋₂₄ pa za približno 36 % v primerjavi z jemanjem na tešče. Glede na to, da ni povezave med farmakokinetiko in farmakodinamiko in da je treba za mlajše otroke vsebino kapsule odeviksibata posuti po hrani, se lahko odeviksibat jemlje skupaj s hrano.

Porazdelitev

Odeviksibat se na beljakovine človeške plazme veže v več kot 99 %. Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V/F) glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih za odmerka 40 in 120 $\mu\text{g/kg/dan}$ je 40,3 oziroma 43,7 l/kg.

Biotransformacija

Odeviksibat se pri ljudeh minimalno presnavlja.

Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 3 000 μg radiooznačenega odeviksibata pri zdravih odraslih je bil povprečni odstotek izločenega uporabljenega odmerka v blatu 82,9 %; v urinu je bilo izločeno manj kot 0,002 %. Ugotovili so, da več kot 97 % radioaktivnosti v blatu izhaja iz nespremenjenega odeviksibata.

Povprečni navidezni celotni očistek, normaliziran glede na telesno maso, CL/F pri pediatričnih bolnikih za odmerka 40 in 120 $\mu\text{g/kg/dan}$ je 26,4 oziroma 23,0 l/kg/h, povprečni razpolovni čas pa približno 2,5 ure.

Linearnost/nelinearnost

Pri povečevanju odmerkov se $C_{\max}$ in AUC_{0-t} povečujeta sorazmerno z odmerkom; vendar zaradi velike interindividualne variabilnosti, ki znaša približno 40 %, sorazmernosti z odmerkom ni mogoče natančno oceniti.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Skladno z mehanizmom in mestom delovanja odeviksibata v prebavilih povezave med sistemsko izpostavljenostjo in kliničnimi učinki niso opazili. Prav tako ni bilo mogoče ugotoviti povezave med odmerkom in odzivom pri preučevanju razponu odmerkov 10–200 µg/kg/dan ter farmakodinamičnih parametrov C₄ in FGF19.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik pri farmakokinetiki odeviksibata glede na starost, spol ali raso niso opazili.

Okvara jeter

Večina bolnikov s PFIC je imela zaradi bolezni določeno stopnjo okvare jeter. Presnova odeviksibata v jetrih ni glavna pot izločanja odeviksibata. Analiza podatkov iz študije, kontrolirane s placebom, pri bolnikih s PFIC tipa 1 in 2 ni pokazala klinično pomembnega vpliva blago okrnjenega delovanja jeter (razred A po Child-Pughu) na farmakokinetiko odeviksibata. Čeprav so bile pri pediatričnih bolnikih s PFIC B po Child-Pughu telesni masi prilagojene vrednosti CL/F nižje, telesni masi prilagojene vrednosti V/F pa višje kot pri zdravih osebah, je bil varnostni profil pri obeh skupinah bolnikov primerljiv. Bolnikov s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali.

Okvara ledvic

Kliničnih podatkov o bolnikih z okvaro ledvic ni, vendar se pričakuje, da je vpliv okvare ledvic zaradi nizke sistemske izpostavljenosti majhen, odeviksibat pa se ne izloča z urinom.

Študije *in vitro*

V študijah *in vitro* odeviksibat pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ali 2D6, vendar se je pokazalo, da je zaviralec CYP3A4/5.

Odeviksibat ne zavira prenašalcev P-gp, beljakovine odpornosti pri raku dojke (breast cancer resistance protein – BCRP), prenašalcev organskih anionov (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), prenašalcev organskih kationov (OCT2), prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov (multidrug and toxin extrusion transporter – MATE1 ali MATE2-K).

Odeviksibat ni substrat BCRP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Pri brejih belih novozelandskih kuncih so opazili zgodnjo kotitev/splav pri dveh samicah, ki sta prejemale odeviksibat v obdobju fetalne organogeneze pri izpostavljenosti, ki je bila enaka ali večja od 2,3-kratnika predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi skupne AUC₀₋₂₄ odeviksibata v plazmi). Pri vseh skupinah odmerkov so opazili zmanjšanje telesne mase in porabe hrane pri samici materi (prehodno pri izpostavljenosti, ki je bila 1,1-krat večja od predvidenega odmerka).

Že pri izpostavljenosti, ki je bila 1,1-krat večja od klinične izpostavljenosti ljudi (na podlagi skupne AUC₀₋₂₄ odeviksibata v plazmi), je bilo ugotovljeno, da je imelo 7 plodov (1,3 % vseh plodov samic, izpostavljenih odeviksibatu) v vseh skupinah odmerkov kardiovaskularne okvare (tj. divertikulum prekata, majhen prekat in razširjen aortni lok). Pri dajanju odeviksibata brejim podganam takšnih deformacij niso opazili. Zaradi ugotovitev pri kuncih vpliva odeviksibata na kardiovaskularni razvoj ni mogoče izključiti.

Odeviksibat ni vplival na sposobnost razmnoževanja, plodnost, razvoj zarodka in ploda ali na študije prenatalnega/postnatalnega razvoja pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila 133-krat večja od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi skupne AUC₀₋₂₄ odeviksibata v plazmi), vključno z mladiči (pri izpostavljenosti, ki je bila 63-krat večja od predvidene izpostavljenosti ljudi).

O izločanju odeviksibata v mleko pri živalih ni dovolj podatkov.

Prisotnosti odeviksibata v mleku v študijah na živalih niso merili. Izpostavljenost je bila dokazana pri mladičih samic v laktaciji v študiji toksičnosti za prenatalni in postnatalni razvoj pri podganah (3,2–52,1 % koncentracije odeviksibata v plazmi pri samicah v laktaciji). Zato je možna prisotnost odeviksibata v materinem mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
hipromeloza Ph.Eur

Ovojnica kapsule

Bylvay 200 µg in 600 µg trde kapsule
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Bylvay 400 µg in 1200 µg trde kapsule
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo

šelak Ph.Eur
propilenglikol
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnim pokrovčkom iz polipropilena, na katerem so vidni znaki poseganja.
Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Dolgovani podatki
Da bi raziskali, ali zdravljenje z odeviksibatom odloži kirurško preusmeritev žolčnika (SBD) in/ali presaditev jeter (OLT) v primerjavi z nezdravljenimi bolniki s PFIC, mora imetnik dovoljenja	Letna vmesna poročila je treba predložiti skupaj z

Opis	Dolgovani podatki
za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije, ki temelji na podatkih iz registra bolezni bolnikov, starih 6 mesecev ali več, s progresivno družinsko intrahepatično holestazo (PFIC) v skladu z dogovorjenim protokolom.	letnimi ponovnimi ocenami.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 200 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Bylvay 200 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 200 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 400 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 400 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Bylvay 400 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 400 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 400 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 600 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 600 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Bylvay 600 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 600 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 600 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 1200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 1200 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Bylvay 1200 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 1200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

Bylvay 1200 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1566/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bylvay 200 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 400 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 600 mikrogramov trde kapsule
Bylvay 1200 mikrogramov trde kapsule
odeviksibat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bylvay in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bylvay
3. Kako jemati zdravilo Bylvay
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bylvay
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bylvay in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bylvay vsebuje učinkovino odeviksibat. Odeviksibat je zdravilo, ki poveča odstranjevanje snovi, imenovanih žolčne kisline, iz telesa. Žolčne kisline so sestavine prebavne tekočine, imenovane žolč, ki nastaja v jetrih in se izloča v črevesje. Odeviksibat zavira mehanizem, ki žolčne kisline običajno reabsorbira iz črevesja, ko so opravile svojo nalogo. S tem jim omogoči, da se z blatom izločijo iz telesa.

Zdravilo Bylvay se uporablja za zdravljenje progresivne družinske intrahepatične holestaze (PFIC) pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več. PFIC je bolezen jeter, ki jo povzroča kopičenje žolčnih kislin (holestaza), ki se sčasoma poslabša in jo pogosto spremlja hudo srbenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bylvay

Ne jemljite zdravila Bylvay

- če ste alergični na odeviksibat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Bylvay se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- so vam diagnosticirali popolno odsotnost ali zmanjšanje delovanja beljakovine, imenovane črpalka žolčne soli
- imate hudo okvaro delovanja jeter

- mate zmanjšano gibljivost želodca ali črevesja ali zmanjšano cirkulacijo žolčnih kislin med jetri, žolčem in tankim črevesom zaradi zdravil, kirurških posegov ali bolezni, ki niso PFIC, saj lahko navedene okvare zmanjšajo učinek odeviksibata.

Če se med jemanjem zdravila Bylvay pojavi driska, se posvetujte z zdravnikom. Bolnikom z drisko se priporoča pitje zadostne količine tekočine, da se prepreči dehidracija.

Med jemanjem zdravila Bylvay se lahko v izvidih preiskav delovanja jeter pojavijo zvišane vrednosti jetrnih encimov. Preden boste začeli jemati zdravilo Bylvay, bo zdravnik ocenil delovanje vaših jeter in preveril, kako dobro delujejo. Zdravnik bo redno opravljal preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših jeter.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Bylvay vam lahko zdravnik priporoči oceno koncentracije vitaminov A, D in E v krvi ter vrednosti strjevanja krvi, ki se imenuje INR.

Otroci

Uporaba zdravila Bylvay se ne priporoča za dojenčke, mlajše od 6 mesecev, ker ni znano, ali je zdravilo za to starostno skupino varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Bylvay

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravljenje z odeviksibatom lahko vpliva na absorpcijo v maščobah topnih vitaminov, kot so vitamini A, D in E, ter nekaterih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila Bylvay se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Ni znano, ali se lahko odeviksibat izloča v materino mleko in vpliva na otroka. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali boste prenehali dojit ali se izognili zdravljenju z zdravilom Bylvay, pri čemer bo upošteval prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravila Bylvay za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Bylvay nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Bylvay

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju progresivne bolezni jeter z zmanjšanim pretokom žolča.

Odmerek zdravila Bylvay je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik bo določil ustrezno število in jakost kapsul, ki jih boste jemali.

Priporočeni odmerek je

- 40 mikrogramov odeviksibata na kilogram telesne mase enkrat na dan

- Če zdravilo po treh mesecih ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 120 mikrogramov odeviksibata na kilogram telesne mase (do največ 7 200 mikrogramov enkrat na dan).

Za odrasle niso priporočeni različni odmerki.

Način uporabe

Kapsule jemljite enkrat dnevno zjutraj, skupaj hrano ali brez nje.

Kapsule lahko pogoltnete cele s kozarcem vode ali jih odprete in vsebino posujete po hrani ali stresete v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika (na primer materino mleko, formula za dojenčke ali voda).

Večje kapsule z 200 in 600 mikrogrami naj bi predvidoma odprli in vsebino posuli po hrani ali stresli v starosti primerno tekočino, lahko pa jih pogoltnete tudi cele.

Manjše kapsule s 400 in 1200 mikrogrami naj bi predvidoma pogoltnili cele, lahko pa jih tudi odprete in vsebino posujete po hrani ali stresete v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika.

Podrobna navodila za odpiranje kapsul in posipanje vsebine po hrani ali stresanje v tekočino so na koncu tega navodila za uporabo.

Če se vaše stanje po šestih mesecih neprekinjenega dnevnega zdravljenja ne izboljša, vam bo zdravnik priporočil alternativno zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Bylvay, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli prevelik odmerek zdravila Bylvay, se posvetujte z zdravnikom.

Možni simptomi prevelikega odmerka so driska ter težave z želodcem in črevesjem.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Bylvay

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Bylvay

Ne prenehajte jemati zdravila Bylvay, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišane vrednosti jetrnega encima ALT

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska, vključno z drisko s krvavim blatom, mehko blato
- bolečine v trebuhu
- povečana jetra
- zvišane vrednosti jetrnega encima AST

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bylvay

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bylvay

- Učinkovina je odeviksibat.
Ena trda kapsula 200 mikrogramov zdravila Bylvay vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).
Ena trda kapsula 400 mikrogramov zdravila Bylvay vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).
Ena trda kapsula 600 mikrogramov zdravila Bylvay vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).
Ena trda kapsula 1200 mikrogramov zdravila Bylvay vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

Druge sestavine zdravila so:

- Vsebina kapsule
mikrokristalna celuloza
hipromeloza

Ovojnica kapsule

Bylvay trde kapsule 200 mikrogramov in 600 mikrogramov
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Bylvay trde kapsule 400 mikrogramov in 1200 mikrogramov
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo

šelak
propilenglikol

črni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Bylvay in vsebina pakiranja

Bylvay trde kapsule 200 mikrogramov:

Kapsule velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay trde kapsule 400 mikrogramov:

Kapsule velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A400“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay trde kapsule 600 mikrogramov:

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A600“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Bylvay trde kapsule 1200 mikrogramov:

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A1200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Trde kapsule Bylvay so pakirane v plastenko z za otroke varnim pokrovčkom iz polipropilena, na katerem so vidni znaki poseganja. Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

Proizvajalec

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

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

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 (0)1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

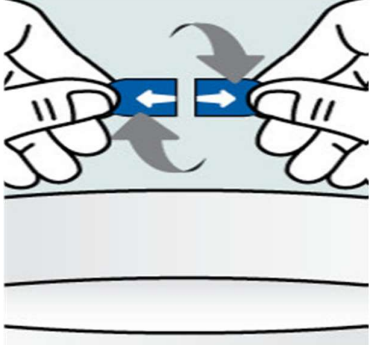
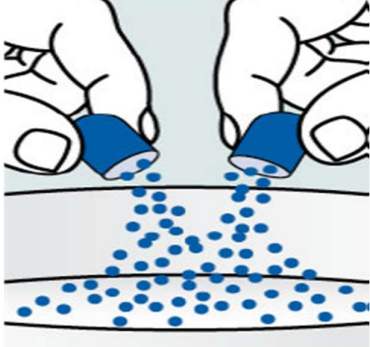
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodila

Navodila za odpiranje kapsul in posipanje vsebine po hrani:

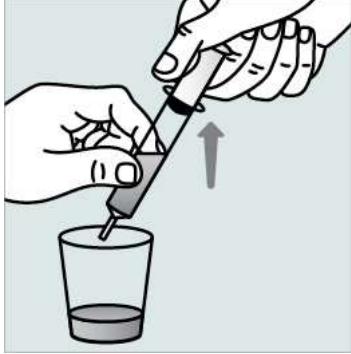
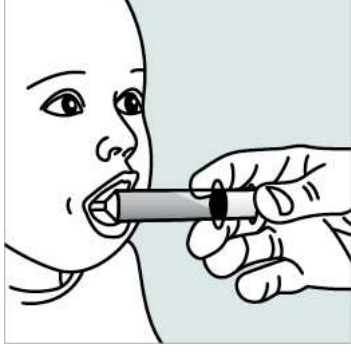
1. korak: V skledo dajte majhno količino mehke hrane (2 jušni žlici/30 ml jogurta, jabolčne čežane, bananinega ali korenčkovega pireja, čokoladnega pudinga, mlečnega riža ali ovsene kaše). Hrana mora imeti sobno ali nižjo temperaturo.

	2. korak: • Kapsulo držite vodoravno na obeh koncih, zasučite konca v nasprotnih smereh.
	3. korak: • Povlecite narazen, da se vsebina izprazni v skledo z mehko hrano. • Nežno potrkajte po kapsuli, da se iztresejo vse pelete. • Če odmerek zahteva več kot eno kapsulo, ponovite prejšnji korak.
	4. korak: • Vsebinsko kapsule nežno vmešajte v mehko hrano.
• Zaužijte celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi ne shranjujte za poznejšo uporabo. • Po odmerku popijte kozarec vode. • Zavrzite vse prazne ovojnice kapsul.	

Navodila za odpiranje kapsul in stresanje vsebine v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika:

Za dajanje zdravila ne uporabljajte stekleničke ali lončka za pitje z ustnikom, saj pelete ne bodo mogle skozi odprtino. Pelete se v tekočini ne bodo raztopile.

Če doma nimate ustrezne peroralne brizge za dajanje zdravila, se glede tega posvetujte v lekarni.

	1. korak: • Kapsulo držite vodoravno na obeh koncih, zasučite konca v nasprotnih smereh. • Povlecite narazen in izpraznite vsebino v majhno skodelico ali kozarec. Nežno potrkajte po kapsuli, da se iztresejo vse pelete. Če odmerek zahteva več kot eno kapsulo, ponovite ta korak. • Dodajte 1 čajno žličko (5 ml) tekočine, ki je primerna starosti otroka (na primer materino mleko, formula za dojenčke ali voda). • Pelete pustite v tekočini približno 5 minut, da se popolnoma namočijo (pelete se ne bodo raztopile).
	2. korak: • Po 5 minutah celotno konico peroralne brizge dajte v skodelico za mešanje. • Počasi vlecite bat brizge, da v brizgo povlečete zmes tekočine in pelet. Nežno potisnite bat nazaj navzdol, da iztisnete zmes tekočine in pelet nazaj v skodelico za mešanje. Ta korak ponovite od 2- do 3-krat, da zagotovite, da se vse pelete zmešajo s tekočino.
	3. korak: • V peroralno brizgo potegnite celotno vsebino tako, da povlečete bat na koncu brizge.
	4. korak: • Konico peroralne brizge vstavite v sprednji del otrokovih ust med jezik in stranski del ust, nato pa nežno potisnite bat, da izbrizgate zmes tekočine in pelet med otrokov jezik in stranski del ust. Zmesi tekočine in pelet ne smete izbrizgati v zadnji del otrokovega grla, saj bi se otrok lahko začel daviti ali dušiti. • V primeru, da v skodelici za mešanje ostane še kaj zmesi pelet in tekočine, ponavljajte 3. in 4. korak, dokler otroku ne daste celotnega odmerka.
• Otroku dajte celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi tekočine in pelet ne shranjujte za poznejšo uporabo. • Po odmerku otroku dajte materino mleko, formulo za dojenčke ali drugo tekočino, ki je primerna starosti otroka. • Zavrzite vse prazne ovojnice kapsul.	