

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bylvay 200 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 400 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 600 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Bylvay 200 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 400 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 600 µg kapsułki twarde

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

Bylvay 1200 µg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Zwiększanie dawki

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

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

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

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

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

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

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania odewiksybatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD), którzy wymagają hemodializy (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na nieznaczne wydalanie odewiksybatu przez nerki, nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Odewiksybat nie został wystarczająco przebadany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha). Ze względu na minimalne wchłanianie nie jest wymagana modyfikacja dawki, jednak u tych pacjentów może być wskazane dodatkowa kontrola w celu wykrycia działań niepożądanych, gdy podawany jest odewiksybat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

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

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

Podawanie w półpłynnych produktach spożywczych

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

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

Podawanie w płynach (wymaga stosowania strzykawki doustnej)

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krążenie jelitowo-wątrobowe

Mechanizm działania odewiksybatu wymaga zachowania jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych i transportu soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych. Choroby, produkty lecznicze lub zabiegi chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego albo jelitowo-wątrobowe krążenie kwasów żółciowych, w tym transport soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych, mogą zmniejszać skuteczność działania odewiksybatu. Z tego względu, np.

pacjenci z PFIC2 z całkowitym brakiem lub niewystarczającą czynnością białka pompy eksportu kwasów żółciowych (ang. Bile Salt Export Pump, BSEP) (tj. pacjenci z PFIC2 podtypu BSEP3), nie wykazują reakcji na odewiksybat.

Istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące odewiksybatu w podtypach PFIC innych niż 1 i 2.

Biegunka

Biegunka była zgłaszana jako częsta reakcja niepożądana podczas przyjmowania odewiksybatu. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Pacjentów należy regularnie kontrolować w celu zapewnienia odpowiedniego nawodnienia podczas epizodów biegunki (patrz punkt 4.8). W przypadku uporczywej biegunki może być konieczne przerwanie lub zaprzestanie podawania leku.

Kontrolowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych odewiksybatem obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny. Zaleca się ocenę testów czynnościowych wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia odewiksybatem, z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

U pacjentów z podwyższonymi wynikami testów czynnościowych wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy rozważyć częstsze kontrole.

Wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

W przypadku wszystkich pacjentów przed włączeniem odewiksybatu zaleca się ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ang. fat-soluble vitamin, FSV) (witaminy A, D, E) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku rozpoznania niedoboru FSV należy zalecić leczenie uzupełniające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zależne od transportera

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

Interakcje zależne od cytochromu P-450

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

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

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

Nie przeprowadzono badań interakcji z UDCA ani ryfampicyną.

W badaniu interakcji z zastosowaniem lipofilowego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), przeprowadzonym z udziałem dorosłych, zdrowych kobiet, jednoczesne stosowanie odewiksybatu nie miało wpływu na AUC lewonorgestrelu i powodowało zmniejszenie AUC etynyloestradiolu o 17 %, czego nie uważa się za

klinicznie istotne. Nie przeprowadzono badań interakcji z zastosowaniem innych lipofilowych produktów leczniczych, dlatego nie można wykluczyć wpływu na wchłanianie innych produktów leczniczych rozpuszczalnych w tłuszczach.

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia odewiksybatem stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka (30,6%). Do innych zgłoszonych działań niepożądanych należały łagodny do umiarkowanego wzrost stężenia bilirubiny we krwi (24,8%), AlAT (14%) i AspAT (9,1%), wymioty (16,5%), ból żołądka (11,6%) oraz spadek stężenia witaminy D (11%) i E (5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z PFIC

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^a , Wymioty Ból brzucha ^b ,
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności ALAT
	Często	Hepatomegalia Zwiększenie aktywności AspAT
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Niedobór witaminy D
	Często	Niedobór witaminy E

^a Na podstawie łącznej częstości występowania biegunki, biegunki krwotocznej i luźnego stolca

^b Obejmuje ból brzucha w górnej części i ból brzucha w dolnej części

ALAT = aminotransferaza alaninowa

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

W badaniach klinicznych biegunka była najczęstszą reakcją niepożądaną ze strony przewodu pokarmowego. Działania niepożądane w postaci biegunki, biegunki krwotocznej i luźnych stolców trwały krótko, w większości przez ≤ 5 dni. Większość przypadków biegunki miało charakter łagodny do umiarkowanego i nie miało ciężkiego nasilenia. Zgłaszano przypadki konieczności zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zaprzestania leczenia z powodu biegunki, przy czym u niewielu pacjentów konieczne było dożylne lub doustne nawodnienie z powodu biegunki (patrz punkt 4.4).

Do innych często zgłaszanych zaburzeń żołądkowo-jelitowych należały wymioty i bóle brzucha (w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha), wszystkie łagodne do umiarkowanych i zazwyczaj niewymagające dostosowania dawki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ze strony wątroby był wzrost stężenia bilirubiny we krwi, oraz zwiększenie aktywności AspAT i ALAT. Większość z nich miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zanotowano przerwanie leczenia z powodu wzrostu wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów z PFIC leczonych odewiksybatem. Większość wahań wartości ALAT, AspAT i bilirubiny była również spowodowana chorobą podstawową, a także z okresowymi współistniejącymi chorobami wirusowymi lub zakaźnymi, które są powszechne w wieku pacjentów, dlatego zaleca się kontrolę testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ze względu na zmniejszone uwalnianie kwasów żółciowych do jelit i złe wchłanianie pacjenci z PFIC są narażeni na niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (patrz punkt 4.4). Obserwowano obniżenie stężenia witamin podczas długotrwałego leczenia odewiksybatem; większość tych

pacjentów zareagowała na odpowiednią suplementację witaminową. Zdarzenia te były łagodne w nasileniu i nie doprowadziły do przerwania stosowania odewiksybatu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Bylvay u pacjentów z PFIC oceniano w ramach dwóch badań fazy III oraz w badaniu fazy 2 mającym na celu ustalenie dawki (A4250-003) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym PFIC. Badanie A4250-005 było 24-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u 62 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PFIC typu 1 lub 2. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo albo odewiksybat w dawce 40 lub 120 µg/kg na dobę i stratyfikowano według typu PFIC (1 lub 2) i wieku (6 miesięcy do 5 lat, 6 do 12 lat i 13 do ≤18 lat). Z udziału wykluczono pacjentów z nieprawidłowymi wariacjami genu ABCB11 warunkującymi całkowity brak białka BSEP oraz pacjentów z aktywnością ALAT >10 × GGN lub stężeniem bilirubiny >10 × GGN. U 13% pacjentów przeprowadzano wcześniej zabiegi odprowadzania żółci. Po ukończeniu badania A4250-005 pacjenci mogli wziąć udział w badaniu A4250-008, 72-tygodniowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej

próby. Łącznie w badaniu A4250-008 wzięło udział 116 pacjentów, w tym 37 pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w badaniu A4250-005 i 79 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Wyniki zostały przeanalizowane dla badania A4250-005 i połączone dla badań A4250-005 i A4250-008 2, co stanowi 96 tygodni leczenia dla pacjentów, którzy ukończyli leczenie odewiksybatem w obu badaniach. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach A4250-005 i A4250-008 był odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy na czczo lub ze stężeniem ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ w tygodniu 24.

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

Mediana (zakres) wieku pacjentów w badaniu A4250-005 wyniosła 3,2 (0,5 do 15,9) lat; 50% uczestników było płci męskiej, a 84% rasy białej. 27% pacjentów chorowało na PFIC typu 1, a 73% na PFIC typu 2. W punkcie wyjściowym 81% pacjentów otrzymywało leczenie UDCA, 66% ryfampicyną, a 89% UDCA i (lub) ryfampicyną. Wyjściowe zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha były łagodne u 66% pacjentów i umiarkowane u 34% pacjentów. Wyjściowa średnia (SD) wartość eGFR wynosiła 164 (30,6) ml/min/1,73 m^2 . Wyjściowa średnia (SD) aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny wynosiły odpowiednio: 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l i 3,2 (3,57) mg/dl . Wyjściowy średni (SD) wynik oceny świadku (zakres: 0-4) i stężenie kwasów żółciowych w surowicy były podobne u pacjentów otrzymujących odewiksybat (odpowiednio 2,9 [0,089] i 252,1 [103,0] $\mu\text{mol/l}$) oraz pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0 [0,143] i 247,5 [101,1] $\mu\text{mol/l}$). Dane demograficzne i wyjściowe połączonej populacji fazy 3 były generalnie zgodne z danymi z badania A4250-005. U 36 (30%) pacjentów występowało PFIC typu 1, u 70 (58%) PFIC typu 2, u 7 (6%) PFIC typu 3, u 4 (3%) postać epizodyczną PFIC, a u 2 (2%) PFIC typu 4 i PFIC typu 6.

Tabela 4 przedstawia porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności pomiędzy odewiksybatem a placebo w badaniu A4250-005. Dane te przedstawiono w formie graficznej dla 24-tygodniowego okresu leczenia na rycinie 1 (kwasy żółciowe w surowicy) i rycinie 2 (wyniki dotyczące drapania).

Tabela 4: Porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia u pacjentów z PFIC w badaniu A4250-005

W badaniu A4236-003				
Punkt końcowy dotyczący skuteczności	Placebo (N=20)	Odewiksybat		
		40 µg/kg mc. na dobę (N=23)	120 µg/kg mc. na dobę (N=19)	Ogółem (N=42)
Odsetek pacjentów ze zmniejszonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy na koniec leczenia (osoby reagujące na leczenie ^a)				
n (%) (95% CI)	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)
Różnica odsetka względem placebo (95% CI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Jednostronna wartość p ^{ab}		0,0015	0,0174	0,0015
Odsetek pozytywnych ocen świadu w okresie leczenia				
Odsetek	28,74	58,31	47,69	53,51
Różnica odsetka (SE) względem placebo (95% CI) ^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)

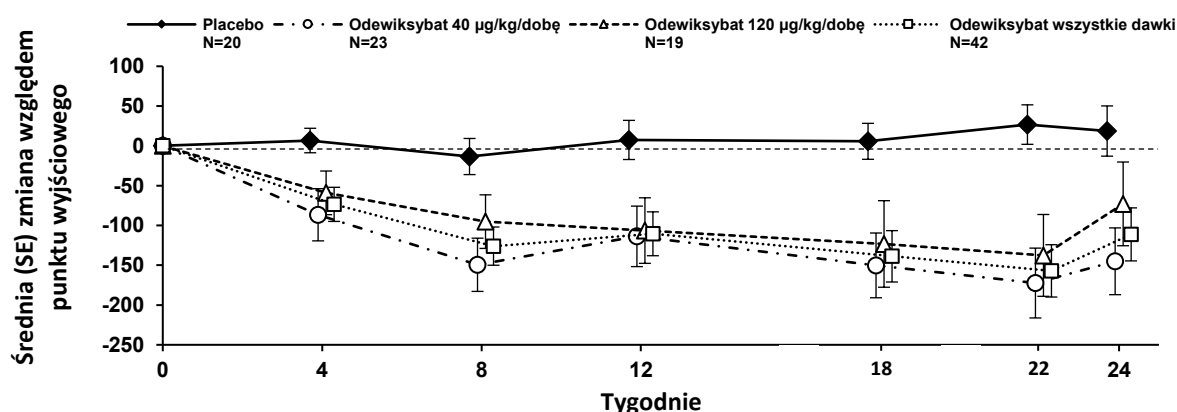
^aU pacjentów reagujących na leczenie stwierdzono co najmniej 70% redukcję stężenia kwasów żółciowych w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych lub osiągnięcie poziomu ≤ 70 µmol/l.

^bNa podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją pod względem typu PFIC.

Wartości p dla grup dawek skorygowano pod względem liczebności.

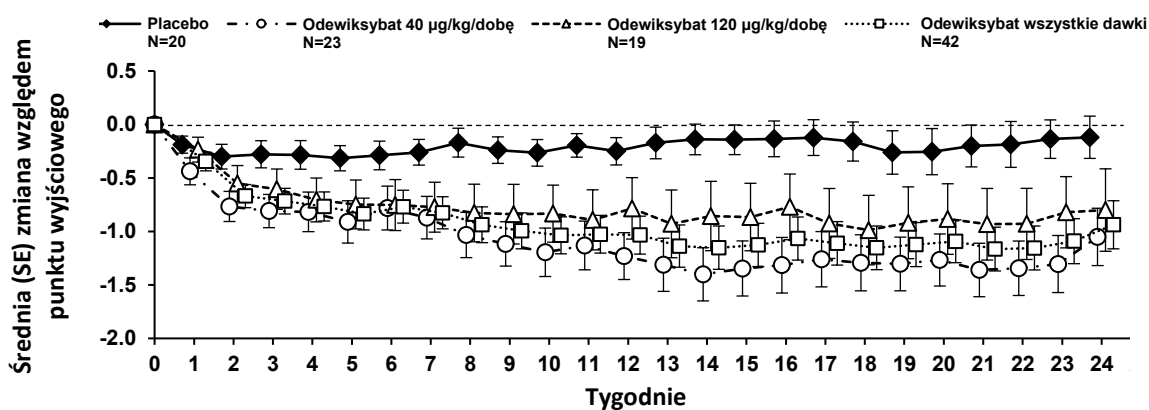
^cNa podstawie średnich najmniejszych kwadratów z analizy modelu kowariancji z wyjściowymi wynikami świadu w dzień i w nocy jako zmiennymi towarzyszącymi oraz grupą leczenia i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

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



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

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



Liczba pacjentów

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 µg/kg mc. na dobę	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 µg/kg mc. na dobę	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Wszystkie dawki	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31

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

Tabela 5: Porównanie wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia pod względem wzrostu i wątrobowych parametrów biochemicznych u pacjentów z PFIC w badaniu A4250-005

Punkt końcowy dotyczący skuteczności	Placebo (N=20)	Odewiksybat		
		40 µg/kg mc. na dobę (N=23)	120 µg/kg mc. na dobę (N=19)	Ogółem (N=42)
Aminotransferaza alaninowa (U/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Zmiana do tygodnia 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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)
Aminotransferaza asparaginianowa (U/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Zmiana do tygodnia 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bilirubina całkowita (µmol/l) (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Zmiana do tygodnia 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Wyniki standaryzowane wzrostu (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Zmiana do tygodnia 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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)
Wyniki standaryzowane masy ciała (średnia [SE])				
Punkt wyjściowy	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Zmiana do tygodnia 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Średnia różnica w porównaniu z placebo (95% CI) ^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 podstawie średnich najmniejszych kwadratów z modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) z wartością wyjściową jako zmienną towarzyszącą oraz grupą leczenia, wizytą, interakcją leczenie-wizyta, interakcją leczenie-wartość wyjściowa i czynnikami stratyfikacyjnymi (typ PFIC i kategoria wiekowa) jako efektami stałymi.

W zbiorczej analizie fazy 3 mediana czasu ekspozycji u 121 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę odewiksybatu, wyniosła 102,0 tygodnie. 87 (72%) z 121 pacjentów otrzymywało leczenie odewiksybatem przez ≥ 72 tygodnie.

W 24. tygodniu 36% pacjentów reagowało na kwasy żółciowe w surowicy (N=112); działanie ten utrzymywał się w 72. tygodniu, gdy 44% reagowało na kwasy żółciowe w surowicy (N=85). Wyniki dotyczące świada uległy stałej poprawie o 63,5% w 24. tygodniu (N=102) i 72,3% w 72. tygodniu (N=76).

Odsetek pacjentów reagujących na kwasy żółciowe w surowicy w 72. tygodniu u pacjentów z PFIC1 wynosił 25% (7 z 28 pacjentów), 49% (22 z 45) u pacjentów z PFIC2 i 67% (8 z 12) u pacjentów z innymi typami PFIC. Pozytywne oceny świada na poziomie pacjenta w ciągu 72 tygodni były podobne u pacjentów z PFIC1 (n=24) i PFIC2 (n=43), ze współczynnikami odpowiedzi odpowiednio 69% i 70%. W podgrupie pacjentów z innymi typami PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 i epizodyczne PFIC, n=9) 91% było reagującymi.

Średnie (SD) zmiany od wartości wyjściowych w tygodniu 72 w aktywności AlAT, AspAT i całkowitej bilirubinie w połączonej grupie fazy 3 wyniosły odpowiednio -25,88 (119,18) U/l (n=78),

-9,38 (69,279) U/l (n=79) i -25,65 (120,708) $\mu\text{mol/l}$ (1,50 mg/dl) (n=79). Wyniki dla GGT były zmienne. Podczas dłuższego leczenia odewiksybatem obserwowano spójną i znaczną poprawę wzrostu. Średnie wyniki z dla wzrostu i masy ciała poprawiły się do -1,26 i -0,75 w tygodniu 72, odpowiednio, co odpowiada średnim (SD) zmianom wynoszącym 0,44 (0,705) (n=76) i 0,42 (0,762) (n=77).

Wyjątkowe okoliczności

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Wpływ pokarmów

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Odewiksybat jest metabolizowany w organizmie ludzkim w minimalnym stopniu.

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nielineowość

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ze względu na mechanizm i miejsce działania odewiksybatu w przewodzie pokarmowym nie obserwuje się zależności między ekspozycją ogólnoustrojową a skutkami klinicznymi. Nie ustalono także zależności reakcji od dawki w badanym zakresie dawek 10-200 $\mu\text{g/kg}$ mc. na dobę oraz w odniesieniu do parametrów farmakodynamicznych C4 i FGF19.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Badania *in vitro*

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

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

Odewiksybat nie jest substratem BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

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

Począwszy od wielokrotności ekspozycji równej 1,1 klinicznej ekspozycji u człowieka (na podstawie AUC_{0-24} całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), u 7 płodów (1,3% wszystkich płodów samic otrzymujących odewiksybat) we wszystkich grupach dawek występowały wady układu sercowo-naczyniowego (tj. uchyłek komory, mała komora i poszerzony łuk aorty). Wad tych nie obserwowano przy podawaniu odewiksybatu ciężarnym samicom szczura. Ze względu na wyniki badań na królikach nie można wykluczyć wpływu odewiksybatu na rozwój układu sercowo-naczyniowego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza

Otoczka kapsułki

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

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

Tusz do nadruku

Szelak
Glikol propylenowy (E1520)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Bylvay 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bylvay 200 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

Bylvay 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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

Bylvay 400 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bylvay 400 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 400 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bylvay 400 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bylvay 600 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bylvay 600 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bylvay 600 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Bylvay 1 200 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bylvay 1 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1566/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bylvay

Kiedy nie przyjmować leku Bylvay

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

ponieważ w tych przypadkach działanie odewiksybatu może być zmniejszone.

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

Podwyższone aktywności enzymów wątrobowych mogą być widoczne w testach czynności wątroby podczas przyjmowania Bylvay. Przed rozpoczęciem przyjmowania Bylvay, lekarz zbada czynność wątroby, aby sprawdzić, jak dobrze ona działa. Lekarz będzie regularnie przeprowadzał badania, aby kontrolować czynność wątroby.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekarz może również kontrolować stężenia witaminy A, D i E we krwi oraz parametru krzepnięcia krwi o nazwie INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, który ocenia ryzyko krwawienia).

Dzieci

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

Lek Bylvay a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leczenie odewiksybatem może wpływać na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A, D i E, a także innych leków rozpuszczalnych w tłuszczach.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak przyjmować lek Bylvay

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

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

Zalecana dawka to

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

Nie zaleca się różnicowania dawek u osób dorosłych.

Sposób podawania

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

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

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bylvay

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

Możliwe objawy przedawkowania to biegunka oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Pominięcie przyjęcia leku Bylvay

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

Przerwanie przyjmowania leku Bylvay

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

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

- biegunka, w tym biegunka z krwawymi stolcami, luźne stolce

- wymioty
- ból brzucha
- wzrost stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) mierzonej we krwi
- wzrost aktywności enzymu wątrobowego (AlAT) mierzonego we krwi
- małe stężenie witaminy D we krwi

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- powiększenie wątroby
- wzrost aktywności enzymu wątrobowego (AspAT) mierzonego we krwi
- małe stężenie witaminy E we krwi

Jeśli wyniki badań laboratoryjnych są nieprawidłowe, należy porozmawiać z lekarzem o tym, co to oznacza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Bylvay

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bylvay

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

Pozostałe składniki to:

- Zawartość kapsułki
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza

Otoczka kapsułki

Bylvay 200 mikrogramów i 600 mikrogramów kapsułki twarde

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Bylvay 400 mikrogramów i 1 200 mikrogramów kapsułki twarde

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak

Glikol propylenowy (E1520)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Jak wygląda lek Bylvay i co zawiera opakowanie

Bylvay 200 mikrogramów kapsułki twarde:

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

Bylvay 400 mikrogramów kapsułki twarde:

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

Bylvay 600 mikrogramów kapsułki twarde:

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

Bylvay 1200 mikrogramów kapsułki twarde:

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

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Francja

Wytwórca

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Wielka Brytania (Irlandia Północna)

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

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/
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
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 8098256

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

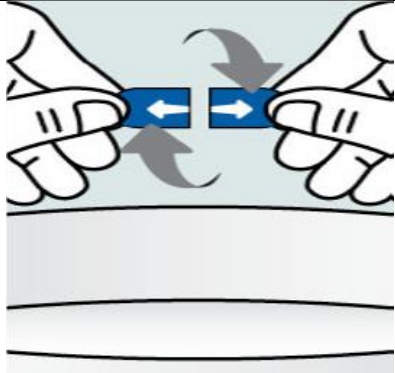
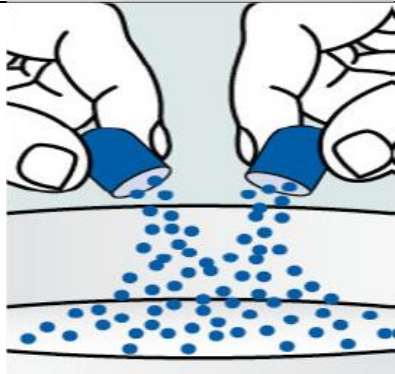
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja

Instrukcja otwierania kapsułki i wsypania jej zawartości do jedzenia:

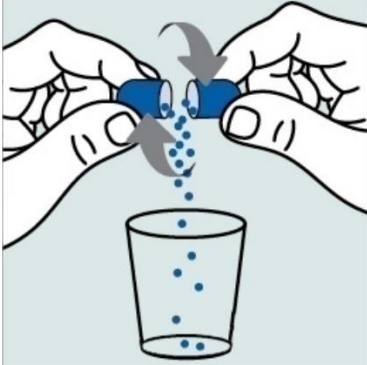
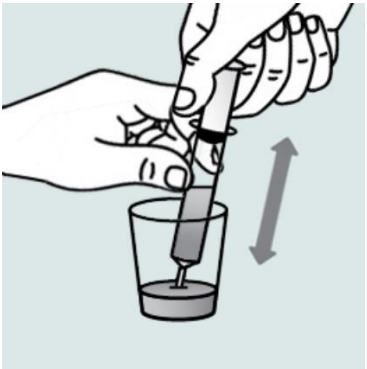
Krok 1. Umieścić w miseczce niewielką ilość półpłynnego produktu spożywczego (2 łyżki/30 ml jogurtu, musu jabłkowego, puree z banana lub marchewki, budyniu czekoladowego, kleiku ryżowego lub owsianki). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub być schłodzony.

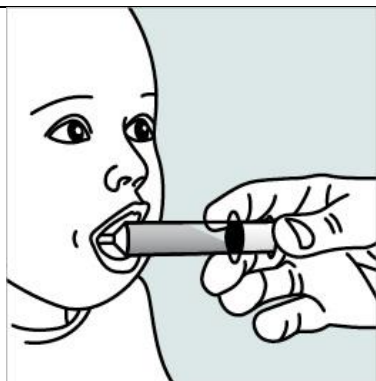
	Krok 2: • Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach.
	Krok 3: • Rozdzielić części kapsułki i wsypać jej zawartość do miseczki z półpłynnym produktem spożywczym. • Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość. • Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.
	Krok 4: • Delikatnie zmieszać zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym.
• Przyjąć całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później. • Po przyjęciu dawki wypić szklankę wody. • Wyrzucić puste kapsułki.	

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

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

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

	Krok 1: • Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach. • Rozdzielić części kapsułki i wsypać jej zawartość do małego kubka lub szklanki. • Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość. Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.
	• Dodać 1 łyżeczkę (5 ml) płynu odpowiedniego do wieku (np. mleka matki, mleka modyfikowanego dla niemowląt lub wody). • Pozostawić granulki w płynie na około 5 minut, aby umożliwić całkowite zwilżenie (granulki nie rozpuszczają się).
	Krok 2: • Po 5 minutach umieścić całą końcówkę strzykawki doustnej w małym kubku. • Powoli pociągnąć tłok strzykawki w górę, aby pobrać do strzykawki mieszaninę płynu i zawartości kapsułki. Delikatnie nacisnąć tłok ponownie w dół, aby wycisnąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki z powrotem do małego kubka. Powtórzyć czynność 2 do 3 razy, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości kapsułki z płynem.
	Krok 3: • Pobrać całą zawartość małego kubka do strzykawki, pociągając za tłok na końcu strzykawki.



Krok 4:

- Umieścić końcówkę strzykawki w przedniej części jamy ustnej dziecka, między językiem a policzkiem, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki w miejsce pomiędzy językiem a policzkiem dziecka. Nie wstrzykiwać mieszaniny płynu i zawartości kapsułki do tylnej części gardła dziecka, ponieważ może to spowodować odruch wymiotny lub zadławienie.

- Jeśli w pojemniku do mieszania pozostanie mieszanka kapsułki i płynu, należy powtórzyć krok 3 i krok 4, aż do podania całej dawki.
- Podać całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny płynu i zawartości kapsułki nie wolno zostawiać na później.
- Dziecko powinno popić dawkę leku mlekiem matki, mlekiem modyfikowanym lub innym płynem odpowiednim do wieku dziecka.
- Wyrzucić puste kapsułki.