

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay 200 micrograme capsule
Bylvay 400 micrograme capsule
Bylvay 600 micrograme capsule
Bylvay 1 200 micrograme capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bylvay 200 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 200 micrograme.

Bylvay 400 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 400 micrograme

Bylvay 600 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 600 micrograme

Bylvay 1200 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 1200 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Bylvay 200 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm), având capac opac sidefiu și corp opac de culoare albă; inscripționată cu „A200” cu cerneală neagră.

Bylvay 400 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac opac portocaliu și corp opac de culoare albă; inscripționată cu „A400” cu cerneală neagră.

Bylvay 600 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac și corp opace, sidefii; inscripționată cu „A600” cu cerneală neagră.

Bylvay 1 200 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac și corp opace, de culoare portocalie; inscripționată cu „A1200” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bylvay este indicat pentru tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul CIFP.

Doze

Doza recomandată de odevixibat este de 40 µg/kg, administrată pe cale orală o dată pe zi, dimineața. Odevixibat se poate administra cu sau fără alimente.

Tabelul 1 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ 40 µg/kg/zi.

Tabelul 1: Numărul de capsule de Bylvay necesare pentru a atinge doza nominală de 40 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Numărul de capsule de 200 µg		Numărul de capsule de 400 µg
între 4 și < 7,5	1	sau	Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5	2	sau	1
între 12,5 și < 17,5	3	sau	Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5	4	sau	2
între 25,5 și < 35,5	6	sau	3
între 35,5 și < 45,5	8	sau	4
între 45,5 și < 55,5	10	sau	5
≤ 55,5	12	sau	6

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu **litere îngroșate** sunt recomandate pe baza simplității previzionate a administrării.

Creșterea dozei

La unii pacienți, după inițierea tratamentului cu odevixibat, pot surveni treptat ameliorarea pruritului și scăderea concentrațiilor serice de acid biliar. Dacă nu se obține un răspuns clinic corespunzător după 3 luni de tratament continuu, doza poate fi mărită la 120 µg/kg/zi (vezi pct. 4.4.).

Tabelul 2 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ 120 µg/kg/zi, cu o doză zilnică maximă de 7200 µg pe zi.

Tabelul 2: Numărul de capsule de Bylvay necesare pentru a atinge doza nominală de 120 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Numărul de capsule de 600 µg		Numărul de capsule de 1 200 µg
între 4 și < 7,5	1	sau	Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5	2	sau	1
între 12,5 și < 17,5	3	sau	Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5	4	sau	2
între 25,5 și < 35,5	6	sau	3
între 35,5 și < 45,5	8	sau	4
între 45,5 și < 55,5	10	sau	5
≤ 55,5	12	sau	6

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu **litere îngroșate** sunt recomandate pe baza simplității previzionate a administrării.

Se va avea în vedere un tratament alternativ la pacienții la care nu se poate determina un beneficiu terapeutic după 6 luni de tratament zilnic continuu cu odevixibat.

Doze omise

Dacă a fost omisă o doză de odevixibat, pacientul trebuie să ia doza uitată cât mai curând, fără să depășească o doză pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea odevixibat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, din cauza excreției renale neglijabile, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Odevixibat nu a fost suficient studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C). Datorită absorbției minime, nu este necesară ajustarea dozei, totuși, la acești pacienți poate fi necesară o monitorizare suplimentară a reacțiilor adverse atunci când se administrează odevixibat (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea odevixibat la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Bylvay este destinat administrării orale. Se va administra cu sau fără alimente, dimineța (vezi pct. 5.2).

Capsulele mai mari, cu concentrații de 200 µg și de 600 µg sunt destinate să fie deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau dizolvat într-un lichid, dar pot fi înghițite întregi.

Capsulele mai mici, cu concentrații de 400 µg și de 1200 µg sunt destinate să fie înghițite întregi, dar pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau dizolvat într-un lichid.

În cazul în care capsula va fi înghițită întreagă, pacientul trebuie instruit să o administreze cu un pahar cu apă, dimineța.

Administrare împreună cu alimente moi

Pentru utilizarea prin deschiderea capsulelor și presărarea capsulelor, pacientul trebuie instruit:

- să pună o cantitate mică (30 ml/2 linguri) de alimente moi (iaurt, sos de mere, terci de ovăz, piure de banane, piure de morcov, budincă cu gust de ciocolată sau budincă de orez) într-un bol. Alimentele trebuie să fie la temperatura camerei sau la o temperatură mai mică;
- să țină capsula de ambele capete, în poziție orizontală, să rotească capacul și corpul în direcții opuse și să o desfacă pentru a elibera granulele în bolul cu alimentele moi. Capsula trebuie lovită ușor pentru a asigura că ies toate granulele;
- să repete etapa anterioară dacă doza necesită mai mult de o capsulă ;
- să omogenizeze ușor granulele cu o lingură în alimentele moi;
- să administreze toată doza imediat după omogenizare. A nu se păstra amestecul pentru utilizare ulterioară.
- să bea un pahar cu apă după administrarea dozei;
- să arunce toate învelișurile goale ale capsulei.

Administrarea în lichide (necesită utilizarea unei seringi orale)

Pentru utilizarea prin deschiderea capsulelor și dizolvarea conținutului într-un lichid, persoana care are grijă de pacient trebuie instruită:

- să țină capsula în poziție orizontală de ambele capete, să răsucescă capetele în direcții opuse, să tragă pentru a goli peletele într-o cană mică, pentru a fi amestecate. Capsula trebuie lovită ușor, pentru a se asigura faptul că au ieșit toate peletele.
- se repetă pasul anterior, dacă pentru obținerea dozei sunt necesare mai multe capsule
- să adauge 1 linguriță (5 ml) dintr-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formulă pentru sugari sau apă). Lăsați peletele să stea în lichid timp de aproximativ 5 minute pentru a permite umezirea completă (peleții nu se vor dizolva).
- după 5 minute, să pună vârful seringii orale complet în cupa de amestecare. Trageți încet pistonul seringii în sus pentru a extrage amestecul lichid/pelete în seringă. Împingeți ușor pistonul din nou în jos pentru a elimina amestecul lichid/pelete înapoi în cupa de amestecare. Repetați acest lucru de 2 până la 3 ori pentru a asigura amestecarea completă a peletelor în lichid (peleții nu se vor dizolva).
- să extragă întregul conținut în seringă trăgând pistonul de la capătul seringii.
- să pună vârful seringii în partea din față a gurii copilului, între limbă și partea laterală a gurii, apoi să împingă ușor pistonul în jos pentru a elimina amestecul lichid/pelete între limba copilului și partea laterală a gurii. Nu eliminați lichid/pelete în partea din spate a gâtului copilului, deoarece acest lucru ar putea provoca înecare sau sufocare.
- dacă în recipientul de amestecare rămâne orice amestec de pelete/lichid, repetați pasul anterior până când a fost administrată întreaga doză. Amestecul nu trebuie păstrat pentru utilizare ulterioară.
- să urmeze doza cu lapte matern, formulă pentru sugari sau alt lichid adecvat vârstei.
- să arunce toate învelișurile goale ale capsulei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Circulația enterohepatică

Mecanismul de acțiune al odevixibatului necesită ca circulația entero-hepatică a acizilor biliari și transportul sărurilor biliare în canalicule să fie menținute. Afecțiunile, medicamentele sau procedurile chirurgicale care reduc fie motilitatea gastro-intestinală, fie circulația entero-hepatică a acizilor biliari, inclusiv transportul sărurilor biliare în canaliculele biliare, au potențialul de a reduce eficacitatea odevixibat. Din această cauză, de exemplu, pacienții cu CIFP2 care au deficit total de proteină pompă de export a sărurilor biliare (PESB) sau lipsă a funcției acesteia (cum sunt pacienții cu CIFP2 subtipul PESB3) nu vor răspunde la terapia cu odevixibat.

Datele clinice privind utilizarea odevixibat în alte subtipuri de CIFP, diferite de 1 și 2, sunt limitate.

Diareea

Diareea a fost raportată ca o reacție adversă frecventă la administrarea de odevixibat. Diareea poate duce la deshidratare. Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a asigura o hidratare adecvată în timpul episoadelor de diaree (vezi pct. 4.8). Oprirea sau întreruperea tratamentului poate fi necesară pentru diareea persistentă.

Monitorizarea funcției hepatice

Au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice și ale bilirubinei la pacienții tratați cu odevixibat. Evaluarea testelor funcției hepatice este recomandată pentru toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu odevixibat, cu monitorizare conform practicii clinice standard. Pentru pacienții cu creșteri ale testelor funcției hepatice și insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă.

Absorbția vitaminelor liposolubile

Evaluarea concentrațiilor serice ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E) și a raportului internațional normalizat (INR) este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea administrării

odevixibat, cu monitorizare conform practicii clinice standard. Dacă este diagnosticată deficiența de vitamine liposolubile, trebuie prescrisă terapie suplimentară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni mediate de transportori

Odevixibatul este un substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina-P (gp-P). La subiecții adulți sănătoși, administrarea concomitentă a itraconazol, un inhibitor puternic al gp-P, a mărit expunerea plasmatică corespunzătoare unei doze unice de odevixibat 7200 μg cu aproximativ 50-60 %. Această creștere nu este considerată relevantă clinic. *In vitro* nu s-au identificat alte interacțiuni potențial relevante, mediate de transportori (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni mediate de citocromul P450

In vitro, odevixibatul nu a avut efect inductor asupra enzimelor citocromului CYP (vezi pct. 5.2).

În studiile *in vitro*, s-a demonstrat că odevixibatul este inhibitor al CYP3A4/5 (vezi pct. 5.2).

La subiecții adulți sănătoși, administrarea concomitentă de odevixibat a dus la scăderea cu 30 % a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolamului administrat oral (un substrat al CYP3A4) și a expunerii la 1-OH-midazolam cu mai puțin de 20 %, care nu este considerată relevantă clinic.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu acid ursodeoxicolic (AUDC) și rifampicină.

Într-un studiu privind interacțiunile cu un contraceptiv oral combinat lipofil care conținea etinilestradiol (EE) (0,03 mg) și levonorgestrel (LVN) (0,15 mg), efectuat la femei adulte sănătoase, utilizarea concomitentă a odevixibatului nu a avut niciun impact asupra valorii ASC pentru LVN și a scăzut valoarea ASC pentru EE cu 17%, ceea ce nu este considerat relevant din punct de vedere clinic. Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente lipofile, prin urmare, nu poate fi exclus un efect asupra absorbției altor medicamente liposolubile.

În studiile clinice, la unii pacienți tratați cu odevixibat s-au observat concentrații plasmatice reduse ale vitaminelor liposolubile. Concentrațiile plasmatice ale vitaminelor liposolubile trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la copii și adolescenți. Nu se așteaptă diferențe între pacienții adulți și copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu odevixibat.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea odevixibatului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Odevixibat nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă odevixibatul sau metaboliții lui se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția odevixibatului în laptele animalelor (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri/de a se abține de la tratamentul cu odevixibat, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității sau funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Odevixibat nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost diareea (32,2%)..

Alte reacții adverse raportate au fost creșteri ușoare până la moderate ale bilirubinei din sânge (24,8%), ALT (14%) și AST (9,1%), vărsături (16,5%), dureri de stomac (11,6%) și scăderea nivelurilor de vitamina D (11%) și E (5%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul prezintă reacțiile adverse identificate în studiile clinice la pacienți cu CIFP cu vârsta între 4 luni și 25 de ani (mediana 3 ani și 7 luni).

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu CIFP

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Frecvență	Reacții adverse la medicament
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	diaree ^a , vărsături durere abdominală ^b ,
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	creșterea bilirubinei din sânge, valoare ALT crescută
	Frecvente	hepatomegalie valoare AST crescută
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte frecvente	deficit de vitamina D
	Frecvente	deficit de vitamina E

^a Pe baza frecvenței combinate de diaree, diaree hemoragică și scaune moi

^b Include durere în etajul abdominal superior și inferior

ALT = Alanin aminotransferază

AST = Aspartat aminotransferază

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse gastro-intestinale

În studiile clinice, diareea a fost cea mai frecventă reacție gastrointestinală adversă la medicament. Reacțiile adverse precum diaree, diaree hemoragică și scaune moi au avut o durată scurtă, majoritatea evenimentelor având durată ≤ 5 zile. Majoritatea cazurilor de diaree au fost ușoare până la moderate ca intensitate și nu au fost grave. Reducerea dozei, oprirea și întreruperea tratamentului din cauza diareei au fost raportate la puțini pacienți care au necesitat hidratare intravenoasă sau orală din cauza diareei (vezi pct. 4.4).

Alte tulburări gastro-intestinale raportate frecvent au fost vărsăturile și durerea abdominală (inclusiv durerea abdominală superioară și inferioară), toate nu au fost grave, ușoare până la moderate și, în general, care nu au necesitat adaptarea dozei.

Tulburări hepatobiliare

Cele mai frecvente reacții adverse hepatice au fost creșterea bilirubinei sanguine, AST și ALT. Majoritatea acestora au fost de severitate ușoară până la moderată. Oprirea tratamentului din cauza creșterii testelor funcției hepatice a fost observată la pacienții cu CIFP tratați cu odevixibat. Cele mai multe variații ale valorilor ALT, AST și bilirubinei s-au datorat, de asemenea, bolii de bază, precum și bolilor virale sau infecțioase concomitente intermitente, care sunt frecvente la vârsta pacienților, prin urmare, se recomandă monitorizarea testelor funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Tulburări de metabolism și nutriție

Datorită eliberării scăzute a acizilor biliari în intestin și a malabsorbției, pacienții cu CIFP sunt expuși riscului de deficit de vitamine liposolubile (vezi pct. 4.4). Scăderi ale nivelurilor de vitamine au fost observate în timpul tratamentului pe termen lung cu odevixibat; majoritatea acestor pacienți au răspuns la suplimentarea adecvată cu vitamine. Aceste evenimente au fost de intensitate ușoară și nu au condus la întreruperea tratamentului cu odevixibat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la simptome care sunt consecința intensificării efectelor farmacodinamice cunoscute ale medicamentului, în principal diaree și efecte gastrointestinale.

Doza maximă administrată subiecților sănătoși în studiile clinice a fost odevixibat 10000 μg , în doză unică, fără niciun fel de consecințe adverse.

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament simptomatic și se vor institui măsuri de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tratamente biliare și hepatice, alte medicamente pentru tratament biliar, codul ATC: A05AX05

Mecanism de acțiune

Odevixibatul este un inhibitor selectiv, puternic și reversibil al transportorului ileal de acid biliar (IBAT).

Efecte farmacodinamice

Odevixibatul acționează local la nivelul ileonului distal pentru a reduce recaptarea acizilor biliari și a mări eliminarea lor prin colon, reducând concentrația serică a acizilor biliari. Amploarea reducerii concentrației serice a acizilor biliari serici nu se corelează cu farmacocinetica sistemică.

Eficacitate clinică

Eficacitatea Bylvy la pacienții cu CIFP a fost evaluată în două studii clinice de fază 3 și într-un studiu de fază 2 de stabilire a dozei (A4250-003) la copii și adolescenți cu boală hepatică colestatică, inclusiv CIFP. Studiul A4250-005 a fost un studiu controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni, efectuat la 62 de pacienți cu diagnostic confirmat de CIFP de tip 1 sau de tip 2. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 pentru a li se administra fie placebo, fie doze de odevixibat de 40 $\mu\text{g/kg/zi}$ sau 120 $\mu\text{g/kg/zi}$ și stratificați în funcție de tipul CIFP (1 sau 2) și de vârstă (între 6 luni și 5 ani, între 6 și 12 ani și între 13 și ≤ 18 ani). Pacienții cu variații patologice ale genei ABCB11 care prezic deficit total de proteină PESB și cei cu valori serice ale ALT $> 10 \times \text{LSVN}$ sau ale bilirubinei $> 10 \times \text{LSVN}$ au fost excluși. La 13 % dintre pacienți au fost efectuate anterior intervenții chirurgicale de deviație biliară. Pacienții care au încheiat studiul A4250-005 au fost eligibili pentru a înrolare în studiul A4250-008, un studiu de extensie cu medicație cunoscută și cu durata de 72 de săptămâni. În total, 116 pacienți au fost înrolați în Studiul A4250-008, inclusiv 37 de pacienți care au primit odevixibat în Studiul A4250-005 și 79 de pacienți care nu au fost tratați anterior. Rezultatele au fost analizate pentru Studiul A4250-005 și reunite pentru Studiile A4250-005 și A4250-008, reprezentând 96 de săptămâni de tratament pentru pacienții care au finalizat tratamentul cu odevixibat în ambele studii. Criteriul principal al studiilor A4250-005 și A4250-008 a fost procentul de pacienți cu o reducere de cel puțin 70 % a valorilor serice de acizi biliari în condiții de repaus alimentar sau care au atins o valoare $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ la săptămâna 24.

Procentul de evaluări pozitive ale pruritului per pacient, pe perioada de 24 de săptămâni de tratament bazată pe un instrument de tip rezultate raportate de observator (ObsRO) a fost un criteriu secundar. O evaluare pozitivă a pruritului a fost reprezentată de un scor ≤ 1 sau de o îmbunătățire de cel puțin 1 punct față de valoarea inițială. Evaluările pruritului s-au efectuat dimineața și seara, pe o scară în 5 puncte (0-4). Criteriile secundare suplimentare au inclus modificări față de momentul inițial, până la sfârșitul tratamentului, în ceea ce privește creșterea, parametrii somnului (conform ObsRO) și valorile ALT.

Vârsta mediană (interval) a pacienților din Studiul A4250-005 a fost 3,2 (0,5 – 15,9) ani; 50 % au fost de sex masculin și 84 % au fost caucazieni. 27 % din pacienți au avut CIFP de tip 1 și 73 % au avut CIFP de tip 2. La momentul inițial, 81 % din pacienți erau tratați cu AUDC, 66 % cu rifampicină, iar 89 % cu AUDC și/sau rifampicină. Insuficiența hepatică la momentul inițial, conform clasificării Child-Pugh, a fost ușoară la 66 % și moderată la 34 % din pacienți. Valoarea medie (DS) inițială a RFG_e a fost de 164 (30,6) ml/min/1,73 m^2 . Valorile medii (DS) inițiale ale concentrațiilor serice ale ALT, AST și bilirubinei au fost de 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l și, respectiv, 3,2 (3,57) mg/dl. Valoarea medie (DS) inițială a scorului pentru prurit (interval: 0-4) și concentrațiile serice ale acizilor biliari au fost similare la pacienții tratați cu odevixibat (2,9 [0,089] și, respectiv, 252,1 [103,0] $\mu\text{mol/l}$) și la cei care la care s-a administrat placebo (3,0 [0,143] și, respectiv, 247,5 [101,1] $\mu\text{mol/l}$). Caracteristicile demografice și inițiale ale populației de fază 3 grupate au fost în general în concordanță cu populația din Studiul A4250-005. 36 (30%) dintre pacienți au avut CIFP tip 1, 70 (58%) au avut CIFP tip 2; 7 (6%) au avut CIFP de tip 3, 4 (3%) au avut forma episodică de CIFP și 2 (2%) au avut fiecare CIFP tip 4 și CIFP tip 6.

Tabelul 4 prezintă rezultatele comparației între principalele rezultate de eficacitate din Studiul A4250-005 între odevixibat și placebo. Aceste date sunt reprezentate grafic pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament în figura 1 (acizi biliari serici) și figura 2 (scoruri pentru scărpinat).

Tabelul 4: Comparație între principalele rezultate de eficacitate pentru odevixibat față de placebo pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu CFIP în Studiul A4250-005

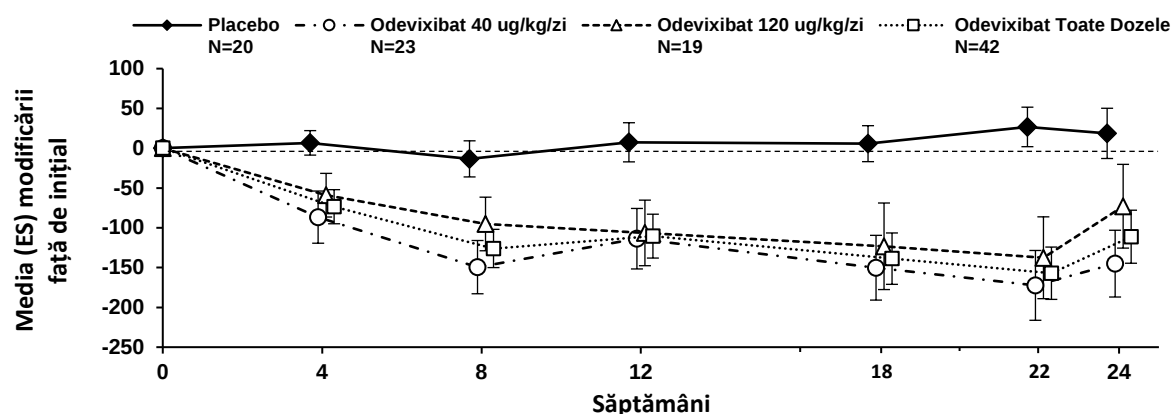
Criteriu de eficacitate	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/zi (N=23)	120 µg/kg/zi (N=19)	Total (N=42)
Procent de pacienți cu scădere a valorilor serice ale acizilor biliari la sfârșitul tratamentului (respondenți ^a)				
n (%) (Î 95 %)	0 (0,00 - 16,84)	10 (43,5) (23,19 - 65,51)	4 (21,1) (6,05 - 45,57)	14 (33,3) (19,57 - 49,55)
Diferență în procente comparativ cu placebo (Î 95 %)		0,44 (0,22 - 0,66)	0,21 (0,02 - 0,46)	0,33 (0,09 - 0,50)
Valoarea p unidirecțională ^b		0,0015	0,0174	0,0015
Procent de evaluări pozitive ale pruritului pe durata tratamentului				
Procent	28,74	58,31	47,69	53,51
Diferență în procente (ES) comparativ cu placebo (Î 95 %) ^c		28,23 (9,18) (9,83 - 46,64)	21,71 (9,89) (1,87 - 41,54)	24,97 (8,24) (8,45 - 41,49)

^a Respondenții au fost definiți ca o reducere de cel puțin 70% a concentrației serice de acizi biliari față de valoarea inițială sau atingerea unui nivel ≤ 70 µmol/L.

^b Pe baza testului Cochran Mantel Haenszel stratificat după tipul CIFP. Valorile p pentru grupurile stratificate în funcție de doză sunt ajustate pentru multiplicitate.

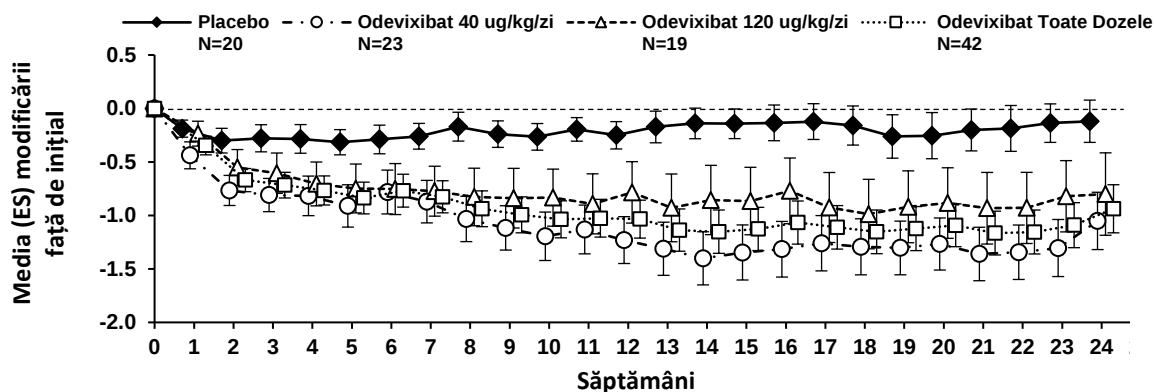
^c Pe baza mediilor celor mai mici pătrate dintr-o analiză a modelului de covarianță, cu scorurile inițiale pentru pruritul diurn și nocturn drept covariabile și grupul de tratament și factorii de stratificare (tipul CIFP și categoria de vârstă) ca parametrii ficși.

Figura 1: Modificarea medie (±ES) față de inițial a concentrației serice de acizi biliari (µmol/l) în timp



Numărul de pacienți							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/zi	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/zi	19	19	16	16	11	11	15
Toate dozele	42	40	37	36	26	25	32

Figura 2: Modificarea medie ($\pm$ ES) față de inițial a scorului pentru severitatea pruritului (scărpinatului) în timp



Numărul de pacienți

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 μ g/kg/zi	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 μ g/kg/zi	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
Toate dozele	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

Conform rezultatelor corespunzătoare reducerii pruritului (scărpinatului), odevixibatul a redus procentul de zile în care pacientul a avut nevoie de calmare, iar pacienții au avut nevoie mai rar de ajutor pentru a adormi și au avut mai puține zile în care au avut nevoie să doarmă cu un îngrijitor. Tratamentul cu odevixibat a dus, de asemenea, la îmbunătățiri ale rezultatelor testelor funcției hepatice, față de momentul inițial (Tabelul 5). De asemenea, este prezentat efectul odevixibatului asupra parametrilor creșterii, pe durata a 24 de săptămâni.

Tabelul 5: Comparație între rezultatele de eficacitate pentru parametrii de creștere și parametrii biochimici hepatici între odevixibat, față de placebo, pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu CFIP în Studiul A4250-005

Criteriu de eficacitate	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/zi (N=23)	120 µg/kg/zi (N=19)	Total (N=42)
Alaninaminotransferaza (U/l) (medie [ES])				
Inițial	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Modificare la săptămâna 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Diferență medie față de placebo (Î 95 %)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)
Aspartataminotransferaza (U/l) (medie [ES])				
Inițial	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Modificare la săptămâna 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bilirubină totală (µmol/l) (medie [ES])				
Inițial	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Modificare la săptămâna 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Scoruri z pentru înălțime (medie [ES])				
Inițial	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Modificare la săptămâna 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Diferență medie față de placebo (Î 95 %)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)
Scoruri z pentru greutate (medie [ES])				
Inițial	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Modificare la săptămâna 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Diferență medie față de placebo (Î 95 %)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)

^aPe baza mediilor celor mai mici pătrate dintr-un model mixt pentru determinări repetate (MMRM) cu valoarea inițială drept covariabilă și grupul de tratament, vizita, interacțiunea dintre tratament și vizită, interacțiunea dintre tratament și momentul inițial și factorii de stratificare (tipul CFIP și categoria de vârstă) ca parametrii fixe.

În analiza grupată de fază 3, durata medie a expunerii peste cei 121 de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de odevixibat a fost de 102,0 săptămâni. 87 (72%) dintre cei 121 de pacienți au primit ≥ 72 săptămâni de tratament cu odevixibat.

În săptămâna 24, 36% dintre pacienți au fost respondenți la acizii biliari seric (N=112); acest efect a fost susținut în săptămâna 72, când 44% au răspuns la acizii biliari seric (N=85). Scorurile de prurit s-au îmbunătățit în mod constant cu 63,5% în săptămâna 24 (N=102) și cu 72,3%, în săptămâna 72 (N=76).

Rata respondenților la acid biliar seric în săptămâna 72 pentru pacienții cu CFIP1 a fost de 25% (7 din 28 pacienți), 49% (22 din 45) pentru CFIP2 și 67% (8 din 12) pentru pacienții cu alte tipuri de CFIP. Evaluările pozitive ale pruritului la nivelul pacientului pe parcursul a 72 de săptămâni au fost similare la pacienții cu CFIP1 (n=24) și CFIP2 (n=43), cu rate de răspuns de 69% și, respectiv, 70%. În subgrupul de pacienți cu alte tipuri de CFIP (CFIP3, CFIP4, CFIP6 și CFIP episodic, n=9) 91% au fost respondenți.

Modificările medii (SD) față de valoarea inițială în săptămâna 72 în ALT, AST și bilirubina totală în grupul de fază 3 combinată au fost -25,88 (119,18) U/L (n=78), -9,38 (69,279) U/L (N=79) și -25,65 (120,708mg/l) (120,708 µmol/L) (n=79), respectiv. Rezultatele pentru GGT au fost variabile. S-a observat o îmbunătățire consistentă și substanțială a creșterii în timpul tratamentului pe termen lung cu

odevixibat. Scorurile medii în înălțime și greutate s-au îmbunătățit la -1,26 și respectiv -0,75 în săptămâna 72, reprezentând modificări medii (SD) de 0,44 (0,705) (n=76) și, respectiv, 0,42 (0,762) (n=77).

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Odevixibatul este minim absorbit după administrarea orală; date privind biodisponibilitatea absolută la om nu sunt disponibile, iar biodisponibilitatea relativă estimată este $< 1\%$. Concentrația plasmatică maximă de odevixibat ($C_{\max}$) este atinsă în interval de 1 până la 5 ore. Valorile simulate ale $C_{\max}$ la o populație de copii și adolescenți cu CIFP pentru dozele de 40 și 120 $\mu\text{g/kg/zi}$ sunt de 0,211 ng/ml și, respectiv, de 0,623 ng/ml, iar valorile ASC au fost de 2,26 ng $\times$ oră/ml și, respectiv, 5,99 ng $\times$ oră/ml. După administrarea de odevixibat o dată pe zi, acumularea este minimă.

Efectul alimentelor

Expunerea sistemică la odevixibat nu este predictivă pentru eficacitate. Prin urmare, nu se consideră necesară ajustarea dozei în funcție de efectele alimentelor. Administrarea concomitentă a unei mese cu un conținut mare de grăsimi (800 – 1000 de calorii, cu aproximativ 50 % din conținutul caloric total al mesei provenit din grăsimi) a dus la scăderi de aproximativ 72 % și 62 % ale $C_{\max}$ și, respectiv, ASC_{0-24} , comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Când odevixibatul a fost presărat pe sos de mere, s-au observat scăderi de aproximativ 39 % și 36 % ale $C_{\max}$ și, respectiv, ASC_{0-24} , comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Având în vedere lipsa relației între farmacocinetică și farmacodinamică și necesitatea de a presăra conținutul capsulei de odevixibat pe alimente pentru copiii de vârstă mică, odevixibatul poate fi administrat cu alimente.

Distributie

Odevixibatul se leagă în proporție de peste 99 % de proteinele plasmatice umane. Volumele medii de distribuție ajustate la greutate (V/F) la copii și adolescenți pentru schemele terapeutice cu doze de 40 și 120 $\mu\text{g/kg/zi}$ sunt de 40,3 și, respectiv, 43,7 l/kg.

Metabolizare

Odevixibatul este minim metabolizat la om.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de 3000 μg de odevixibat radiomarcant la adulți sănătoși, recuperarea procentuală medie a dozei administrate a fost de 82,9 % în materiile fecale; mai puțin de 0,002% a fost recuperată în urină. Peste 97 % din radioactivitatea din materiile fecale a fost determinată ca fiind odevixibat nemodificat.

Ratele medii de clearance aparent total normalizate în funcție de greutatea corporală Cl/F la copii și adolescenți, corespunzătoare schemelor terapeutice cu doze de 40 și 120 $\mu\text{g/kg/zi}$ sunt de 26,4 și, respectiv, 23,0 l/kg/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2,5 ore.

Liniaritate/non-liniaritate

C_{max} și ASC_{0-t} cresc odată cu creșterea dozelor, proporțional cu doza; însă, din cauza gradului mare de variabilitate interindividuală, de aproximativ 40 %, nu se poate estima cu precizie proporționalitatea cu doza.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În conformitate cu mecanismul de acțiune și locul manifestării acțiunii odevixibatului în tractul gastrointestinal nu se observă nicio relație între expunerea sistemică și efectele clinice. De asemenea, nu s-a putut stabili o relație doză-răspuns pentru intervalul de doze investigat, între 10-200 $\mu\text{g/kg/zi}$ și parametrii farmacodinamici C4 și FGF19.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica odevixibatului în funcție de vârstă, sex sau rasă.

Insuficiență hepatică

Majoritatea pacienților cu CIFP au prezentat un anumit grad de insuficiență hepatică din cauza bolii. Metabolizarea hepatică a odevixibatului nu este o componentă majoră a eliminării odevixibatului. Analiza datelor provenite dintr-un studiu controlat cu placebo la pacienți cu CIFP tipurile 1 și 2 nu a demonstrat un impact semnificativ clinic al insuficienței hepatice ușoare (clasa A conform clasificării Child Pugh) asupra farmacocineticii odevixibatului. Deși valorile Cl/F ajustate la greutate au fost mai mici și valorile V/F ajustate la greutate au fost mai mari la copii și adolescenți cu CIFP cu insuficiență hepatică clasa B conform clasificării Child Pugh, comparativ cu subiecții sănătoși, profilul de siguranță a fost comparabil între grupele de pacienți. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) nu au fost incluși în studii.

Insuficiență renală

Nu există date clinice la pacienți cu insuficiență renală, dar se așteaptă ca impactul insuficienței renale să fie mic, datorită expunerii sistemice reduse și faptului că odevixibatul nu se excretă în urină.

Studii *in vitro*

În studiile *in vitro*, odevixibatul nu a inhibat enzimele CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 sau 2D6, la concentrații relevante clinic, dar s-a demonstrat că este inhibitor al CYP3A4/5.

Odevixibatul nu inhibă transportorii gp-P, proteina de rezistență din cancerul de sân (BCRP), transportorul de anioni organici (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportorul de cationi organici (OCT2), transportorul de extruziune pentru mai multe medicamente și toxine (MATE1 sau MATE2-K).

Odevixibatul nu este un substrat al BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

La femelele de iepure New Zealand White gestante s-au observat fătare prematură/avort la două femele care au primit odevixibat în perioada de organogeneză fetală la un multiplu al expunerii $\geq 2,3$ comparativ cu expunerea clinică anticipată (pe baza valorii totale plasmatică a ASC_{0-24} a odevixibatului). Reduceri ale greutateii corporale materne și ale consumului de alimente s-au observat în toate grupurile stratificate în funcție de doză (variind la multiplul expunerii de 1,1 din doza anticipată).

Începând cu multiplul expunerii de 1,1 din expunerea clinică la om (pe baza valorii totale plasmatică a ASC_{0-24} a odevixibatului), s-a constatat că 7 feteși (1,3 % dintre toți feteșii femelelor de iepure expuse la odevixibat) din toate grupurile stratificate în funcție de doză au avut defecte cardiovasculare (diverticul ventricular, ventricul mic și dilatare de arc aortic). Aceste malformații nu s-au observat când odevixibatul a fost administrat la femele gestante de șobolan. Din cauza observațiilor de la iepuri, nu se poate exclude un efect al odevixibatului asupra dezvoltării cardiovasculare.

Odevixibatul nu a avut niciun efect asupra performanței de reproducere, fertilității, dezvoltării embrion-fetale sau studiilor de dezvoltare prenatală/postnatală la șobolani, la multiplu al expunerii de 133 din expunerea clinică anticipată (pe baza valorii totale plasmatică a ASC_{0-24} a odevixibatului), inclusiv la animale tinere (multiplu al expunerii de 63 din expunerea anticipată la om).

Informațiile privind excreția odevixibatului în laptele animalelor sunt insuficiente.

Prezența odevixibatului în laptele matern nu a fost evaluată în studiile la animale. Expunerea a fost demonstrată la puii femelelor cu lactație în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării pre- și postnatale la șobolani (3,2-52,1 % din concentrația plasmatică de odevixibat a femelelor cu lactație). Prin urmare, este posibil ca odevixibatul să fie prezent în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Hipromeloză Ph.Eur

Capsula

Bylvay 200 μ g și 600 μ g capsule
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Bylvay 400 μ g și 1 200 μ g capsule
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă cu densitate înaltă (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.

Dimensiunea ambalajului: 30 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/001

EU/1/21/1566/002

EU/1/21/1566/003

EU/1/21/1566/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regatul Unit (Irlanda de Nord)

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a investiga dacă tratamentul cu odevixibat întârzie intervenția chirurgicală pentru deviație biliară (ICBD) și/sau transplantul de ficat (OTH), prin comparație cu pacienții cu CIFP netratați, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu care se bazează pe datele dintr-un registru privind boala la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste cu coleastă intrahepatică familială progresivă (CIFP), pe baza unui protocol convenit.	Trebuie depuse rapoarte anuale interimare, împreună cu reevaluările anuale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU 200 MICROGRAME****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bylvay 200 micrograme capsule
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține odevixibat 200 micrograme (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Bylvay 200 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI PENTRU 200 MICROGRAME****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bylvay 200 micrograme capsule
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține odevixibat 200 micrograme (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU 400 MICROGRAME****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bylvay capsule 400 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Bylvay 400 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 400 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay capsule 400 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON PENTRU 600 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay capsule 600 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Bylvay 600 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 600 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay capsule 600 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON PENTRU 1 200 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay capsule 1 200 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Bylvay 1 200 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 1 200 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bylvay capsule 1 200 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1566/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Bylvay 200 micrograme capsule
Bylvay 400 micrograme capsule
Bylvay 600 micrograme capsule
Bylvay 1200 micrograme capsule
odevixibat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea (vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse).

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Bylvay și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bylvay
3. Cum să luați Bylvay
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bylvay
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bylvay și pentru ce se utilizează

Bylvay conține substanța activă odevixibat. Odevixibatul este un medicament care mărește eliminarea substanțelor din corp numite acizi biliari. Acizii biliari sunt componente ale lichidului digestiv numit fiere (bilă), care este produs de ficat și secretat în intestine. Odevixibatul blochează mecanismul care, în mod normal, reabsoarbe acizii biliari din intestine, după ce aceștia și-au încheiat activitatea. Aceasta permite eliminarea lor din corp prin materiile fecale.

Bylvay se utilizează pentru a trata colestaza intrahepatică familială progresivă (CIFP) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste. CIFP este o boală a ficatului cauzată de acumularea de acizi biliari (colestază), care se agravează în timp și este adesea însoțită de mâncărimi foarte intense.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bylvay

Nu luați Bylvay

- dacă sunteți alergic la odevixibat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Bylvay, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați fost diagnosticat cu lipsă totală a proteinei pompă de export a sărurilor biliare sau cu lipsă a funcției acesteia;
- aveți reducere severă a funcției ficatului;

- aveți motilitate redusă a stomacului sau intestinului sau circulație redusă a acizilor biliari între ficat, fiere și intestinul subțire din cauza medicamentelor, procedurilor chirurgicale sau a unor boli diferite de CIFP deoarece acestea pot reduce efectul odevixibatului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree în cursul tratamentului cu Bylvay. Se recomandă consumul unei cantități suficiente de lichide la pacienții cu diaree, pentru a preveni deshidratarea.

Nivelurile crescute ale enzimelor hepatice pot fi observate la testele funcției hepatice atunci când se administrează Bylvay. Înainte de a începe să luați Bylvay, medicul dumneavoastră vă va măsura funcția hepatică pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua controale regulate pentru a vă monitoriza funcția hepatică.

Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate verifica, de asemenea, nivelurile sanguine ale vitaminei A, D și E și INR (raportul internațional normalizat, care măsoară riscul de sângerare).

Copii

Bylvay nu este recomandat pentru copii cu vârsta sub 6 luni, deoarece nu se știe dacă medicamentul este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

Bylvay împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Tratamentul cu odevixibat poate afecta absorbția vitaminelor liposolubile cum ar fi vitamina A, vitamina D și vitamina E, și a unor medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Bylvay nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Nu se știe dacă odevixibat poate trece în laptele matern și afecta sugarul. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu Bylvay, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Bylvay pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Bylvay nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Bylvay

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul trebuie început și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul bolii de ficat progresive, cu flux redus de fiere.

Doza de Bylvay se bazează pe greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va stabili numărul corect și concentrația capsulelor pe care să le luați.

Doza recomandată este de

- 40 micrograme de odevixibat / kilogram greutate corporală, administrată o dată pe zi;
- Dacă medicamentul nu funcționează suficient de bine după 3 luni, medicul dumneavoastră poate mări doza la 120 micrograme de odevixibat/kilogram greutate corporală (până la maximum 7200 micrograme o dată pe zi).

Nu se recomandă doze diferite pentru adulți.

Mod de utilizare

Luați capsulele o dată pe zi, cu sau fără alimente, dimineața.

Toate capsulele pot fi înghițite întregi, cu un pahar cu apă sau pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe mâncare sau dizolvat într-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formulă pentru sugari sau apă).

Capsulele mai mari cu concentrații de 200 și de 600 micrograme sunt destinate să fie deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau dizolvat într-un lichid adecvat vârstei, dar pot fi înghițite și întregi.

Capsulele mai mici cu concentrații de 400 micrograme și de 1 200 micrograme sunt destinate să fie înghițite întregi, însă pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau dizolvat într-un lichid adecvat vârstei.

Instrucțiuni detaliate despre cum să deschideți capsulele și să le presărați pe alimente sau dizolvați într-un lichid pot fi găsite la sfârșitul acestui prospect.

Dacă medicamentul nu vă îmbunătățește boala după 6 luni de tratament zilnic continuu, medicul dumneavoastră va recomanda alt tratament.

Dacă luați mai mult Bylvay decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați luat prea mult Bylvay.

Simptomele posibile de supradozaj sunt diaree, probleme de stomac și intestin.

Dacă uitați să luați Bylvay

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la momentul obișnuit.

Dacă încetați să luați Bylvay

Nu încetați să luați Bylvay fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarea frecvență:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- diaree, inclusiv diaree cu scaun cu sânge, scaune moi
- vărsături
- durere abdominală (de burtă)

Frecvențe (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- ficat mărit

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bylvay

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bylvay

- Substanța activă este odevixibat.
Fiecare capsulă de Bylvay 200 micrograme conține 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de Bylvay 400 micrograme conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de Bylvay 600 micrograme conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de Bylvay 1200 micrograme conține 1 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulei
Celuloză microcristalină
Hipromeloză

Capsula

Bylvay 200 micrograme și 600 micrograme capsule

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Bylvay 400 micrograme și 1 200 micrograme capsule

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac

Propilenglicol

Oxid negru de fer (E172)

Cum arată Bylvay și conținutul ambalajului

Bylvay 200 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac opac sidefiu și corp opac de culoare albă; inscripționate cu „A200” cu cerneală neagră.

Bylvay 400 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac opac portocaliu și corp opac de culoare albă; inscripționate cu „A400” cu cerneală neagră.

Bylvay 600 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac și corp opace sidefii; inscripționate cu „A600” cu cerneală neagră.

Bylvay 1200 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac și corp opace de culoare portocalie; inscripționate cu „A1200” cu cerneală neagră.

Capsulele de Bylvay sunt ambalate în flacon din plastic, cu mecanism de închidere din polipropilenă, sigilat și securizat împotriva deschiderii de către copii. Mărimea ambalajului: 30 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franța

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

Comitat Armagh

BT63 5UA

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să vă adresați reprezentanței locale a Deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Ipsen NV

België/Belgique/Belgien

Italia

Ipsen SpA

Tel: + 39 02 39 22 41

Tél/Tel: +32 9 243 96 00

България

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

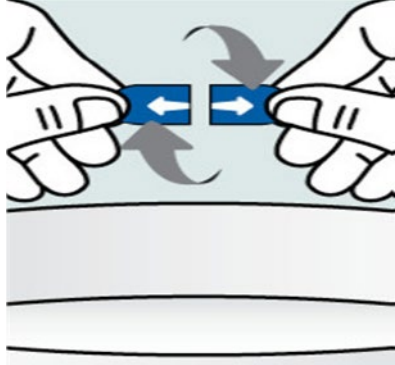
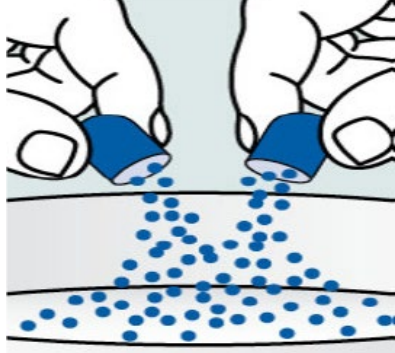
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Instrucțiuni

Instrucțiuni pentru desfacerea capsulelor și presărarea conținutului pe alimente:

Pasul 1. Puneți o cantitate mică de alimente moi într-un bol (2 linguri/30 ml de iaurt, sos de mere, piure de banane sau de morcovi, budincă de ciocolată, budincă de orez sau terci de ovăz). Alimentele trebuie să fie la temperatura camerei sau la o temperatură mai mică.

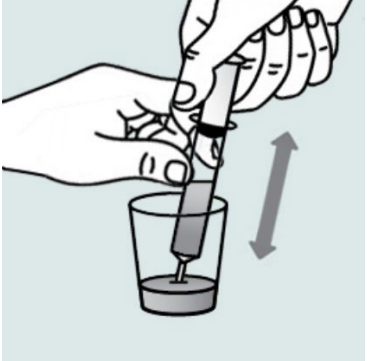
	Pasul 2: • Țineți capsula în poziție orizontală, de ambele capete, și rotiți în direcții opuse.
	Pasul 3: • Desfaceți capsula pentru a goli conținutul în bolul cu alimentele moi. • Loviți ușor capsula, pentru a asigura că ies toate granulele. • Repetați etapa anterioară în cazul în care este necesară mai mult de o capsulă pentru doză.
	Pasul 4: • Amestecați ușor conținutul capsulei în alimentele moi.

- Luați toată doza imediat după amestecare. Nu păstrați amestecul pentru utilizare ulterioară.
- Beți un pahar cu apă după doză.
- Aruncați toate învelișurile goale ale capsulei.

Instrucțiuni pentru desfacerea capsulelor și presărarea conținutului într-un lichid adecvat vârstei:

Nu se administrează printr-o sticlă sau „cană pentru sorbire”, deoarece granulele nu vor trece prin orificiu. Peleții nu se vor dizolva în lichide.

Contactați farmacia dumneavoastră dacă nu aveți o seringă orală adecvată pentru administrare la domiciliu.

	Pasul 1: • Țineți capsula în poziție orizontală de ambele capete, răsuciți capetele în direcții opuse • Trageți pentru a goli peletele într-o cană mică sau într-un pahar. Capsula trebuie lovită ușor, pentru a se asigura faptul că au ieșit toate peletele. Repetați dacă pentru obținerea dozei sunt necesare mai multe capsule
	• Adaugați 1 linguriță (5 ml) dintr-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formulă pentru sugari sau apă). • Lăsați peletele să stea în lichid timp de aproximativ 5 minute pentru a permite umezirea completă (peleții nu se vor dizolva).
	Pasul 2: • După 5 minute, puneți vârful seringii orale complet în cupa de amestecare. • Trageți încet pistonul seringii în sus pentru a extrage amestecul lichid/pelete în seringă. Împingeți ușor pistonul din nou în jos pentru a elimina amestecul lichid/pelete înapoi în cupa de amestecare. Repetați acest lucru de 2 până la 3 ori pentru a asigura amestecarea completă a peletelor în lichid.
	Pasul 3: • Extrageți întregul conținut în seringă trăgând pistonul de la capătul seringii.
	Pasul 4: • Puneți vârful seringii în partea din față a gurii copilului, între limbă și partea laterală a gurii, apoi împingeți ușor pistonul în jos pentru a elimina amestecul lichid/pelete între limba copilului și partea laterală a gurii. Nu eliminați lichid/pelete în partea din spate a gâtului copilului, deoarece acest lucru ar putea provoca înecare sau sufocare.
• Dacă în recipientul de amestecare rămâne orice amestec de pelete/lichid, repetați Pasul 3 și Pasul 4 până când a fost administrată întreaga doză.	

- Administrați întreaga doză imediat după amestecare. Nu depozitați amestecul lichid/pelete pentru utilizare ulterioară.
- Dați lapte matern, formulă pentru sugari sau alt lichid adecvat vârstei de băut după administrarea dozei.
- Aruncați toate învelișurile goale ale capsulei.