

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bylvay 200 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 400 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 600 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bylvay 200 µg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje seskvihydrát odevixibátu v množství odpovídajícím 200 mikrogramů odevixibátu.

Bylvay 400 µg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje seskvihydrát odevixibátu v množství odpovídajícím 400 mikrogramů odevixibátu.

Bylvay 600 µg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje seskvihydrát odevixibátu v množství odpovídajícím 600 mikrogramů odevixibátu.

Bylvay 1 200 µg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje seskvihydrát odevixibátu v množství odpovídajícím 1 200 mikrogramů odevixibátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bylvay 200 µg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) se smetanovým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem; s potiskem „A200“ černým inkoustem

Bylvay 400 µg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s oranžovým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem; s potiskem „A400“ černým inkoustem

Bylvay 600 µg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) se smetanovým neprůhledným víčkem a tělem; s potiskem „A600“ černým inkoustem

Bylvay 1 200 µg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s oranžovým neprůhledným víčkem a tělem; s potiskem „A1200“ černým inkoustem

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bylvay je indikován k léčbě progresivní familiární intrahepatální cholestázy (PFIC) u pacientů ve věku od 6 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a probíhat pod dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou PFIC.

Dávkování

Doporučená dávka odevixibátu je 40 µg/kg podávaných perorálně jednou denně v ranních hodinách. Odevixibát je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tabulka 1 udává sílu a počet tobolek, které je na základě tělesné hmotnosti potřeba denně podávat za účelem dosažení dávky přibližně 40 µg/kg/den.

Tabulka 1: Počet tobolek přípravku Bylvay potřebných k dosažení nominální dávky 40 µg/kg/den

Tělesná hmotnost (v kg)	Počet tobolek 200 µg		Počet tobolek 400 µg
4 až < 7,5	1	nebo	nelze aplikovat
7,5 až < 12,5	2	nebo	1
12,5 až < 17,5	3	nebo	nelze aplikovat
17,5 až < 25,5	4	nebo	2
25,5 až < 35,5	6	nebo	3
35,5 až < 45,5	8	nebo	4
45,5 až < 55,5	10	nebo	5
≥ 55,5	12	nebo	6

Tučně uvedené síly/počty tobolek jsou doporučovány na základě předpokládané jednoduchosti podávání.

Navyšování dávky

Ke zlepšení pruritu a snížení hladiny žlučových kyselin v séru může po zahájení terapie odevixibátem u některých pacientů docházet postupně. Pokud není po 3 měsících pokračující léčby dosaženo dostatečné klinické odpovědi, dávka může být navýšena na 120 µg/kg/den (viz bod 4.4).

Tabulka 2 ukazuje sílu a počet tobolek, které je na základě tělesné hmotnosti potřeba denně podávat za účelem dosažení dávky přibližně 120 µg/kg/den, přičemž maximální denní dávka činí 7 200 µg na den.

Tabulka 2: Počet tobolek přípravku Bylvay potřebných k dosažení nominální dávky 120 µg/kg/den

Tělesná hmotnost (v kg)	Počet tobolek 600 µg		Počet tobolek 1 200 µg
4 až < 7,5	1	nebo	nelze aplikovat
7,5 až < 12,5	2	nebo	1
12,5 až < 17,5	3	nebo	nelze aplikovat
17,5 až < 25,5	4	nebo	2
25,5 až < 35,5	6	nebo	3
35,5 až < 45,5	8	nebo	4
45,5 až < 55,5	10	nebo	5
≥ 55,5	12	nebo	6

Tučně uvedené síly/počty tobolek jsou doporučovány na základě předpokládané jednoduchosti podávání.

U pacientů, u kterých nelze po 6 měsících nepřerušované každodenní léčby odevixibátem stanovit klinický přínos, je nutné zvážit alternativní léčbu.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky odevixibátu, má pacient užít zapomenutou dávku co nejdříve, přičemž nesmí užít víc než jednu dávku denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná.

Pro použití odevixibátu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu (viz bod 5.2) nejsou k dispozici klinické údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

U pacientů s PFIC se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou dostupné žádné údaje. U těchto pacientů může být při podávání odevixibátu vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost odevixibátu u dětí mladších 6 měsíců nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Bylvay je určen k perorálnímu podání. Přípravek se podává s jídlem či bez něj v ranních hodinách (viz bod 5.2).

Větší tobolky o obsahu 200 a 600 µg jsou určeny k otevření a vysypání na pokrm nebo do tekutiny, mohou však být polykány i vcelku.

Menší tobolky o obsahu 400 µg a 1 200 µg jsou určeny k polykání vcelku, ale mohou být otevřeny a vysypány na pokrm nebo do tekutiny.

Pokud je tobolka polykána vcelku, je nutno pacienta instruovat, aby tobolku užil ráno a zapil sklenicí vody.

Podávání v kašovitých pokrmech

Pokud se mají tobolky otvírat a vysypat na kašovitý pokrm, pacientovi je nutno poskytnout tyto pokyny:

- Do misky dejte malé množství (2 polévkové lžíce / 30 ml) kašovitého pokrmu (jogurtu, jablečného pyré, ovesné kaše, banánového pyré, mrkvového pyré, pudinku s čokoládovou příchutí či rýžového pudinku). Pokrm má mít pokojovou či nižší teplotu.
- Tobolku ve vodorovné poloze uchopte za oba konce. Oběma částmi otočte v opačném směru a odtáhněte je od sebe, aby se částice vysypaly do misky s kašovitým pokrmem. Na tobolku je potřeba jemně poklepat, a tak zajistit vysypání všech částic.
- Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok zopakujte.
- Obsah tobolky lžící lehce vmíchejte do kašovitého pokrmu.
- Bezprostředně po smísení celou dávku podejte. Směs neuchovávejte na pozdější použití.
- Po požití dávky vypijte sklenici vody.
- Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.

Podávání v tekutině (nutné použití stříkačky pro perorální podání)

Pokud se mají tobolky otevírat a vysypat do tekutiny, pečující osobě je nutno poskytnout tyto pokyny:

- Tobolku ve vodorovné poloze uchopte za oba konce. Oběma částmi tobolky otočte v opačném směru a odtáhněte je od sebe, aby se částice vysypaly do malého hrníčku. Na tobolku je potřeba jemně poklepat, a tak zajistit vysypání všech částic.
- Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok zopakujte.
- Přidejte 1 kávovou lžičku (5 ml) tekutiny odpovídající věku pacienta (například mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo vodu). Nechejte částice v tekutině po dobu přibližně 5 minut, aby se jí důkladně navlhčily (částice se nerozpustí).
- Po 5 minutách zcela ponořte hrot stříkačky pro perorální podání do hrníčku. Pomalu táhněte píst stříkačky nahoru a nasajte do ní veškerou směs tekutiny a částic. Pak opatrně tlačte píst znovu dolů a všechnu směs tekutiny a částic vyprázdněte zpět do hrnečku. Tento postup opakujte 2krát až 3krát, aby se částice s tekutinou důkladně promísily (částice se nerozpustí).
- Zatáhněte za píst na konci stříkačky a veškerý obsah hrnečku do ní natáhněte.
- Vložte hrot stříkačky dítěti do přední části úst mezi jazyk a vnitřní část tváře. Tlakem na píst stříkačky dítěti do tohoto místa opatrně vytlačte směs tekutiny a částic. Tekutinu/částice nestříkejte dítěti dozadu do hrdla, protože by se mohlo začít dusit nebo dávit.
- Pokud v hrníčku nějaká směs částic a tekutiny zbyla, zopakujte předchozí krok, dokud nepodáte celou dávku. Směs neuchovávejte na pozdější použití.
- Po požití dávky podejte mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo jinou tekutinu odpovídající věku pacienta.
- Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mechanismus účinku odevixibátu vyžaduje, aby byl zachován enterohepatální oběh žlučových kyselin a transport solí žlučových kyselin do žlučových kanálek. Choroby, léčiva či chirurgické výkony, které narušují buď gastrointestinální motilitu, nebo enterohepatální oběh žlučových kyselin včetně transportu solí žlučových kyselin do žlučových kanálek, mají potenciál účinnost odevixibátu snižovat. Z toho důvodu nebudou na odevixibát reagovat např. pacienti s PFIC2, u kterých zcela chybí protein BSEP (exportní pumpa solí žlučových kyselin) nebo u kterých je jeho funkce nedostatečná (tj. pacienti s PFIC2 podtypu BSEP3).

U jiných podtypů PFIC než u podtypů 1 a 2 je množství klinických údajů omezené či tyto údaje chybí.

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli zkoumáni (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zvážit pravidelné jaterní funkční testy.

Častým nežádoucím účinkem hlášeným při užívání odevixibátu je průjem. Průjem může vést k dehydrataci. Pacienty je nutno pravidelně sledovat, aby byla během epizod průjmu zajištěna dostatečná hydratace (viz bod 4.8).

U pacientů užívajících odevixibát (viz bod 4.8) bylo pozorováno zvýšení hladin ALT a AST. Před zahájením léčby odevixibátem a v jejím průběhu mají být u pacientů sledovány jaterní testy.

U pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů je nutno zvážit častější sledování.

U všech pacientů se před zahájením užívání přípravku Bylvay doporučuje posouzení hladin vitamínů rozpustných v tucích (vitaminů A, D, E) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR), se sledováním dle standardní klinické praxe.

Léčba odevixibátem může mít vliv na vstřebávání léčivých přípravků rozpustných v tucích (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce zprostředkované transportérem

Odevixibát je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). U zdravých dospělých subjektů zvýšilo současné podání silného inhibitoru P-gp itraconazolu plazmatickou expozici u jedné dávky odevixibátu 7 200 µg o přibližně 50 – 60 %. Tento výsledek není považován za klinicky významný. *In vitro* nebyly identifikovány žádné další potenciálně významné interakce zprostředkované transportéry (viz bod 5.2).

Interakce zprostředkované cytochromem P450

In vitro odevixibát neindukuje enzymy ze skupiny CYP (viz bod 5.2).

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že odevixibát je inhibitorem CYP3A4/5 (viz bod 5.2).

U dospělých zdravých subjektů snižovalo souběžné užití odevixibátu plochu pod křivkou (AUC) u perorálního midazolamu (substrátu CYP3A4) o 30 % a expozici 1-OH-midazolamu o méně než 20 %, což není považováno za klinicky významné.

Studie interakcí s UDCA a rifampicinem nebyly provedeny.

Ve studii interakcí s lipofilním kombinovaným perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol (EE) (0,03 mg) a levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) provedené u zdravých dospělých žen nemělo současné používání odevixibátu žádný vliv na hodnotu AUC LVN a u EE tuto hodnotu snížilo o 17 %, což se nepokládá za klinicky významné. Studie interakcí s jinými lipofilními léčivými přípravky nebyly provedeny, nelze tedy vyloučit vliv na vstřebávání jiných léčivých přípravků rozpustných v tucích.

U některých pacientů užívajících odevixibát byly v klinických studiích pozorovány snížené hladiny vitamínů rozpustných v tucích. Hladiny vitamínů rozpustných v tucích mají být sledovány (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie interakcí. Mezi dospělou a pediatrickou populací se neočekávají rozdíly.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají při léčbě přípravkem Bylvay používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o užívání odevixibátu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Bylvay se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se odevixibát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Ohledně vylučování odevixibátu do mateřského mléka u zvířat není k dispozici dostatečné množství údajů (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Bylvay.

Fertilita

U lidí nejsou k dispozici žádné klinické údaje o fertilitě. Studie u zvířat nenaznačují žádné přímé ani nepřímé účinky na fertilitu či reprodukci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bylvay nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (hlášeným u 7 % pacientů) je průjem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce je uveden přehled nežádoucích účinků zjištěných v klinických studiích u pacientů s PFIC ve věku 4 měsíců až 25 let (medián věku 3 roky 7 měsíců).

Nežádoucí účinky jsou zařazeny dle třídy orgánových systémů podle následující konvence jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s PFIC

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, bolest břicha ^a , hemoragický průjem, řídká stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	zvýšená hladina ALT
	Časté	hepatomegalie zvýšená hladina AST

^aZahrnuje bolest epigastria.

ALT = alaninaminotransferáza
AST = aspartátaminotransferáza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Gastrointestinální nežádoucí účinky se u pacientů léčených přípravkem Bylway objevovaly s frekvencí 11 %. Nežádoucí účinky typu průjmů, bolesti břicha a řídké stolice měly krátké trvání, přičemž většina příhod trvala ≤ 5 dní; medián času do prvního nástupu byl 16 dní. Všechna hlášení byla mírné až střední intenzity a nebyla závažná. U dvou pacientů se objevil nežádoucí účinek v podobě klinicky významného průjmu definovaného jako průjem přetrvávající po 21 a více dní bez jakékoli jiné etiologie, se závažnou intenzitou, vyžadující hospitalizaci nebo považovaný za významnou zdravotní příhodu nebo projevující se souběžnou dehydratací vyžadující perorální či intravenózní rehydrataci a/nebo jinou léčebnou intervenci (viz bod 4.4). Prerušení léčby z důvodu průjmu bylo hlášeno u 4 % pacientů a ukončení užívání přípravku Bylway z důvodu průjmu u 1 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k symptomům, které vznikají na základě zesílených známých farmakodynamických účinků léčivého přípravku, zejména k průjmu a gastrointestinálním účinkům.

Maximální dávka podávaná zdravým subjektům v klinických studiích byla 10 000 µg odevixibátu v jedné dávce, bez jakýchkoli nežádoucích následků.

V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu pacienta a dle potřeby zavést podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, jiná léčiva k terapii onemocnění žlučových cest
ATC kód: A05AX05

Mechanismus účinku

Odevixibát je silný reverzibilní selektivní inhibitor ileálního transportéru žlučových kyselin (IBAT).

Farmakodynamické účinky

Odevixibát působí lokálně v distálním ileu, kde snižuje zpětné vychytávání žlučových kyselin a zvyšuje clearance žlučových kyselin přes tlusté střevo, což vede ke snížení koncentrace žlučových kyselin v séru. Rozsah redukce žlučových kyselin v séru nekoreluje se systémovou farmakokinetikou.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Bylway u pacientů s PFIC byla hodnocena ve dvou klinických hodnoceních fáze 3. Hodnocení 1 bylo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované hodnocení

provedené u 62 pacientů s potvrzenou diagnózou PFIC typu 1 nebo 2. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 pro placebo nebo 40 nebo 120 µg odevixibátu/kg/den a stratifikováni podle typu PFIC (1 či 2) a věku (6 měsíců až 5 let, 6 až 12 let a 13 až ≤ 18 let). Pacienti s patologickými variantami genu ABCB11, u kterých je predikována kompletní absence proteinu BSEP, a pacienti s hodnotami ALT > 10 × ULN nebo bilirubinu > 10 × ULN byli vyloučeni. U 13 % pacientů byl proveden předchozí chirurgický výkon na žlučových cestách. Pacienti, kteří dokončili hodnocení 1, mohli být zařazeni do hodnocení 2, otevřeného 72týdenního navazujícího hodnocení. Primárním cílovým ukazatelem hodnocení 1 byl podíl pacientů s minimálně 70% snížením hladin žlučových kyselin v séru nalačno nebo podíl pacientů, kteří dosáhli v týdnu 24 hodnoty ≤ 70 µmol/l.

Sekundárním cílovým ukazatelem byl podíl pacientů s pozitivním hodnocením pruritu během 24týdenního léčebného období. Hodnocení bylo založeno na výsledku hlášeném pozorovatelem (ObsRO). Pozitivním hodnocením pruritu bylo skóre ≤ 1 nebo zlepšení o minimálně 1 bod oproti výchozí hodnotě. Hodnocení pruritu bylo prováděno ráno a večer s použitím pětibodové škály (0 – 4). Další sekundární cílové ukazatele zahrnovaly změny mezi výchozí hodnotou a koncem léčby v oblasti růstu, spánkových parametrů (dle ObsRO) a hladiny ALT.

Medián (rozmezí) věku pacientů v hodnocení 1 byl 3,2 (0,5 až 15,9) let; 50 % jedinců bylo mužského pohlaví a 84 % bělochů. Z pacientů jich 27 % mělo PFIC typu 1 a 73 % PFIC typu 2. Při vstupu do studie bylo 81 % pacientů léčeno UDCA, 66 % rifampicinem a 89 % UDCA a/nebo rifampicinem. Při vstupu do studie bylo jaterní poškození dle klasifikace Child-Pugh mírné u 66 % a středně závažné u 34 % pacientů. Výchozí průměrná hodnota (SD) eGFR byla 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Výchozí průměrné hodnoty (SD) ALT, AST a bilirubinu byly 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l, respektive 3,2 (3,57) mg/dl. Výchozí průměrné hodnoty (SD) skóre pruritu (rozsah: 0 – 4) a hladin žlučových kyselin v séru byly u pacientů léčených odevixibátem (2,9 [0,089], respektive 252,1 [103,0] µmol/l) podobné jako u pacientů léčených placebem (3,0 [0,143], respektive 247,5 [101,1] µmol/l).

Tabulka 4 ukazuje výsledné porovnání odevixibátu a placeba, pokud jde o klíčové výsledky účinnosti. Tyto údaje jsou za 24týdenní období léčby zobrazeny graficky na obrázku 1 (žlučové kyseliny v séru) a na obrázku 2 (skóre škrábání).

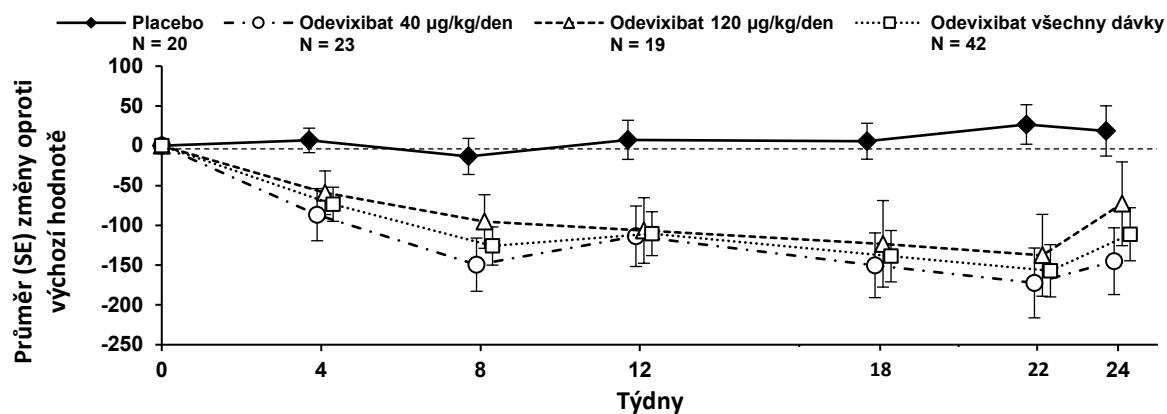
Tabulka 4: Porovnání klíčových výsledků z hlediska účinnosti u odevixibátu oproti placebu za 24týdenní období léčby u pacientů s PFIC v hodnocení 1

Cílový ukazatel účinnosti	Placebo (n = 20)	Odevixibát		
		40 µg/kg/den (n = 23)	120 µg/kg/den (n = 19)	Celkem (n = 42)
Podíl pacientů se snížením žlučových kyselin v séru na konci léčby				
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)
Rozdíl v podílu oproti placebu (95% CI)		0,44 (0,22; 0,66)	0,21 (0,02; 0,46)	0,33 (0,09; 0,50)
Jednostranná p-hodnota ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Podíl pozitivních posouzení pruritu po dobu léčby				
Podíl	28,74	58,31	47,69	53,51
Rozdíl v podílu (SE) oproti placebu (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)

^aNa základě Cochran-Mantel-Haenszelova testu stratifikovaného podle typu PFIC. P-hodnoty pro dávkové skupiny jsou upraveny na multiplicitu.

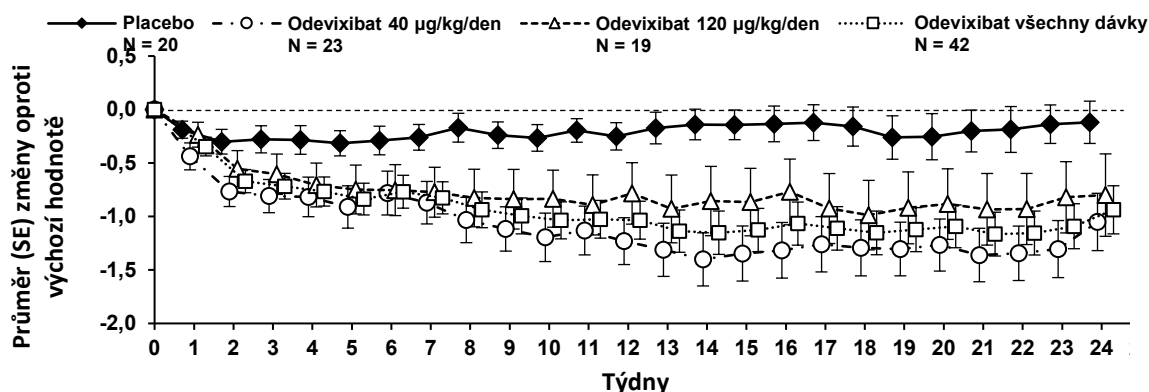
^bNa základě metody nejmenších čtverců z analýzy modelu kovariance s výchozím skóre pruritu v denních a nočních hodinách jako kovariátami a léčebnou skupinou a stratifikačními faktory (typem PFIC a věkovou kategorií) jako fixními efekty.

Obrázek 1: Průměrná (\pm SE) změna koncentrace žlučových kyselin v séru (μ mol/l) proti výchozí hodnotě v čase



Počet pacientů	
Placebo	20 20 18 17 16 12 11
40 μ g/kg/den	23 21 21 20 15 14 17
120 μ g/kg/den	19 19 16 16 11 11 15
Všechny dávky	42 40 37 36 26 25 32

Obrázek 2: Průměrná (\pm SE) změna skóre závažnosti pruritu (škrabání) proti výchozí hodnotě v čase



Počet pacientů	
Placebo	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/den	23 23 23 23 23 23 23 22 22 23 23 23 23 19 19 19 19 20 19 18 19 19 19 17
120 μ g/kg/den	19 19 19 19 19 19 19 19 19 18 18 18 18 16 16 16 16 16 16 16 16 16 15 14
Všechny dávky	42 42 42 42 42 42 42 41 41 41 41 41 41 35 35 35 35 36 35 34 35 35 35 31

V souladu s výsledky u snížení pruritu (škrabání) odevixibat snížil procento dní, kdy pacienti vyžadují úlevu od svědění, a pacienti méně často vyžadovali pomoc při usínání a po méně dní potřebovali spát v blízkosti pečující osoby. Léčba odevixibátem také vedla ke zlepšení výsledků jaterních funkčních testů oproti výchozí hodnotě (tabulka 5). Prezentován je také účinek odevixibátu na parametry růstu po dobu 24 týdnů.

Tabulka 5: Porovnání výsledné účinnosti z hlediska růstu a jaterních biochemických parametrů u odevixibátu oproti placebu po dobu 24 týdnů léčby u pacientů s PFIC v hodnocení 1

Cílový ukazatel účinnosti	Placebo (N = 20)	Odevixibát		
		40 µg/kg/den (N = 23)	120 µg/kg/den (N = 19)	Celkem (N = 42)
Alaninaminotransferáza (U/l) (průměr [SE])				
Výchozí hodnota	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Změna do týdne 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Průměrný rozdíl oproti placebu (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)
Aspartátaminotransferáza (U/l) (průměr [SE])				
Výchozí hodnota	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Změna do týdne 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Celkový bilirubin (µmol/l) (průměr [SE])				
Výchozí hodnota	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Změna do týdne 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-skóre pro výšku (průměr [SE])				
Výchozí hodnota	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Změna do týdne 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Průměrný rozdíl oproti placebu (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)
Z-skóre pro hmotnost (průměr [SE])				
Výchozí hodnota	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Změna do týdne 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Průměrný rozdíl oproti placebu (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 základě metody nejmenších čtverců ze smíšeného modelu pro opakovaná měření (MMRM) s výchozí hodnotou jako kovariátou a léčebnou skupinou, návštěvou, interakcí léčba-návštěva, interakcí léčba-výchozí hodnota a stratifikačními faktory (typem PFIC a věkovou kategorií) jako fixními efekty.

Hodnocení 2 je dočasným průřezem údajů z probíhajícího 72týdenního otevřeného navazujícího hodnocení u pacientů s PFIC léčených přípravkem Bylway 120 µg/kg/den. U 79 pacientů (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] nebo PFIC6 [1 %]) léčených dávkou 120 µg/kg/den po dobu až 48 týdnů došlo k přetrvávajícímu účinku ve smyslu snížení hladin žlučových kyselin v séru, zlepšení skóre pruritu, ALT, AST a celkového bilirubinu. Ze 79 pacientů jich bylo během 48 týdnů léčby odevixibátem či po ní posuzováno 45, z toho 13 pacientů s PFIC1, 30 pacientů s PFIC2, 1 pacient s PFIC3 a 1 pacient s PFIC6, přičemž 9, 21, 4, respektive 0 pacientů nedosáhlo 48 týdnů léčby a v okamžiku hraničního termínu pro data již ve studii nepokračovalo. Celkově byla léčba odevixibátem před uplynutím 48 týdnů ukončena u 7 pacientů s PFIC2. Zlepšení z-skóre pro výšku a hmotnost naznačuje zvýšenou rychlost růstu a potenciál pro „catch-up“ růst u aktivně rostoucích dětí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bylway u pediatrické populace mladší 6 měsíců; informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Odevixibát se po perorálním podání absorbuje minimálně; absolutní data o biologické dostupnosti nejsou k dispozici a odhadovaná relativní biologická dostupnost je $< 1\%$. Vrcholové koncentrace odevixibátu v plazmě (C_{\max}) bylo dosaženo za 1 až 5 hodin. Simulované hodnoty C_{\max} u pediatrické populace pacientů s PFIC pro dávku 40 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ jsou 0,211 ng/ml, respektive 0,623 ng/ml, a hodnoty AUC činí 2,26 ng \times h/ml, respektive 5,99 ng \times h/ml. Při podávání ve formě jedné dávky denně dochází k minimální kumulaci odevixibátu.

Vliv stravy

Systémová expozice odevixibátu nepredikuje účinnost. Dávku tedy není nutné upravovat z hlediska účinků stravy. Souběžné podání stravy s vysokým obsahem tuků (800 – 1 000 kalorií s přibližně 50 % celkového kalorického obsahu stravy z tuků) vedlo oproti podání za podmínek nalačno ke snížení hodnoty C_{\max} o 72 % a hodnoty AUC_{0-24} o 62 %. Byl-li odevixibát nasypán na jablečné pyré, bylo pozorováno snížení hodnot C_{\max} o 39 % a AUC_{0-24} o 36 % oproti podání za podmínek nalačno. Při zvážení chybějícího PK/PD vztahu a vzhledem k nutnosti vysypat obsah tobolky s odevixibátem u mladších dětí do jídla lze odevixibát podávat s jídlem.

Distribuce

Odevixibát se z více než 99 % váže na lidské plazmatické proteiny. Průměrný zdánlivý distribuční objem (V/F) upravený na tělesnou hmotnost u pediatrických pacientů při režimech dávkování 40 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ je 40,3, respektive 43,7 l/kg.

Biotransformace

Odevixibát se u lidí metabolizuje minimálně.

Eliminace

Po podání jednorázové perorální dávky 3 000 μg radioaktivně značeného odevixibátu zdravým dospělým bylo ve stolici průměrně vyloučeno 82,9 % podané dávky; močí bylo vyloučeno méně než 0,002 %. Více než 97 % radioaktivity ze stolice bylo určeno jako nezměněný odevixibát.

Zdánlivá celková clearance CL/F normalizovaná na průměrnou tělesnou hmotnost u pediatrických pacientů s režimem dávkování 40 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ je 26,4, respektive 23,0 l/kg/h a průměrný poločas přibližně 2,5 hodiny.

Linearita/nelinearita

Hodnoty C_{\max} a AUC_{0-t} se zvyšovaly s rostoucí dávkou proporcionálně, nicméně z důvodu vysoké variability mezi jedinci na úrovni přibližně 40 % není možné odhadnout dávkovou proporcionalitu přesně.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V souladu s mechanismem a místem působení odevixibátu v gastrointestinálním traktu nebyl pozorován vztah mezi systémovou expozicí a klinickým účinkem. Nemohl být stanoven ani vztah dávka-odpověď pro zkoumané dávkové rozmezí 10 – 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ a PD parametry C4 a FGF19.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice odevixibátu na základě věku, pohlaví nebo rasy.

Porucha funkce jater

U většiny pacientů s PFIC se projevuje určitý stupeň poškození jater z důvodu onemocnění. Jaterní metabolismus odevixibátu není hlavní součástí eliminace odevixibátu. Analýza údajů z placebem kontrolované studie u pacientů s PFIC typů 1 a 2 neprokázala klinicky významný vliv mírného poškození funkce jater (Child Pugh A) na farmakokinetiku odevixibátu. Ačkoli byly u pediatrických pacientů s PFIC se skóre Child-Pugh B hodnoty CL/F upravené na tělesnou hmotnost nižší a hodnota V/F upravená na tělesnou hmotnost vyšší než u zdravých subjektů, bezpečnostní profil byl mezi skupinami pacientů srovnatelný. Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli zkoumáni.

Porucha funkce ledvin

Od pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou údaje k dispozici, ale zdá se, že vliv poruchy funkce ledvin je malý z důvodu nízké systémové expozice a vzhledem k tomu, že odevixibát není vylučován močí.

Studie *in vitro*

Ve studiích *in vitro* odevixibát při klinicky významných koncentracích neinhiboval CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6, projevil se ale jako inhibitor CYP3A4/5.

Odevixibát neinhibuje transportéry P-gp, protein rezistence ke karcinomu prsu (BCRP), transportér organických aniontů (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportér organických kationtů (OCT2), transportér mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE1 nebo MATE2-K).

Odevixibát není substrátem BCRP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických hodnoceních, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Reprodukční a vývojová toxicita

U březích králíků New Zealand White byl pozorován předčasný porod / potrat u dvou králíků, kteří dostávali během období fetální organogeneze odevixibát při expozici odpovídající $\geq 2,3$ násobku předpokládané klinické expozice (na základě celkové hodnoty odevixibátu v plazmě AUC_{0-24}). U všech dávkových skupin bylo pozorováno snížení tělesné hmotnosti matek a snížení příjmu potravy (přechodné při expozici odpovídající 1,1násobku předpokládané dávky).

Počínaje expozicí, která byla 1,1násobkem klinické expozice u člověka (na základě celkové hodnoty odevixibátu v plazmě AUC_{0-24}), byly u 7 plodů (1,3 % všech plodů samic exponovaných odevixibátu) ve všech dávkových skupinách zjištěny kardiovaskulární defekty (např. ventrikulární divertikl, malá komora a dilatovaný aortální oblouk). Tyto malformace nebyly pozorovány při podání odevixibátu březím potkanům. Z důvodů těchto zjištění u králíků nelze vyloučit účinek odevixibátu na kardiovaskulární vývoj.

Odevixibát neměl ve studiích u potkanů při expozici, která byla 133násobkem předpokládané klinické expozice (na základě celkové hodnoty odevixibátu v plazmě AUC_{0-24}), žádný vliv na reprodukční funkci, fertilitu, embryofetální vývoj ani prenatální/postnatální vývoj, a to včetně mladých jedinců (expozice 63násobku předpokládané expozice u člověka).

Není k dispozici dostatečné množství údajů o vylučování odevixibátu do mateřského mléka u zvířat. Přítomnost odevixibátu v mateřském mléce nebyla ve studiích na zvířatech měřena. Ve studiích pre- i postnatální toxicity u potkanů byla prokázána expozice u potomstva kojících samic (3,2 – 52,1 % koncentrace odevixibátu v plazmě kojících samic). Je tedy možné, že odevixibát je přítomen v mateřském mléce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Hypromelóza Ph.Eur

Obal tobolky

Bylvaý 200 µg and 600 µg tvrdé tobolky

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

Bylvaý 400 µg and 1 200 µg tvrdé tobolky

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Inkoust na potisk

Šelak Ph.Eur
Propylenglykol
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doxa použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem s indikací neoprávněné manipulace a odolným vůči manipulaci dětmi.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Předkládání údajů
S cílem zjistit, zda léčba odevixibátem oddaluje chirurgickou biliární diverzi a/nebo transplantaci jater, s odpovídajícím porovnáním s neléčenými pacienty s PFIC, má držitel rozhodnutí o registraci podle	Společně s každoročním vyhodnocením je třeba

Popis	Předkládání údajů
dohodnutého protokolu provést studii založenou na údajích z registru onemocnění týkajících se pacientů s progresivní familiární intrahepatální cholestázou (PFIC) ve věku od 6 měsíců a předložit její výsledky.	předkládat roční průběžné zprávy.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 200 MIKROGRAMŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 200 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bylvay 200 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA LAHVIČKY PRO 200 MIKROGRAMŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 200 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 400 MIKROGRAMŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 400 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 400 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bylvay 400 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA LAHVIČKY PRO 400 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 400 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 400 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA PRO 600 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 600 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 600 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bylvay 600 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA LAHVIČKY PRO 600 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 600 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 600 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA PRO 1 200 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

bylvay 1 200 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA LAHVIČKY PRO 1 200 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bylvay 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 1 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1566/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bylvay 200 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 400 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 600 mikrogramů tvrdé tobolky
Bylvay 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky
odevixibát

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bylvay a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bylvay užívat
3. Jak se přípravek Bylvay užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bylvay uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bylvay a k čemu se používá

Přípravek Bylvay obsahuje léčivou látku odevixibát. Odevixibát je léčivo, které zvyšuje odstraňování látek zvaných žlučové kyseliny z těla. Žlučové kyseliny jsou složkami trávicí tekutiny zvané žluč, která je vytvářena játry a vylučována do střev. Odevixibát blokuje mechanismus, kterým jsou žlučové kyseliny za běžných okolností ze střev zpětně vstřebávány poté, co splnily svou funkci. Tím umožňuje vylučování žlučových kyselin z těla do stolice.

Přípravek Bylvay se užívá k léčbě progresivní familiární intrahepatální cholestázy (PFIC) u pacientů ve věku od 6 měsíců. PFIC je onemocnění jater způsobené hromaděním žlučových kyselin (cholestázou), toto onemocnění se postupem času zhoršuje a je často doprovázeno závažným svěděním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bylvay užívat

Neužívejte přípravek Bylvay

- jestliže jste alergický(á) na odevixibát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Bylvay se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte:

- stanovenou diagnózu úplného chybění nebo nedostatečné funkce proteinu exportní pumpy solí žlučových kyselin,

- závažně sníženou funkci jater,
 - sníženou hybnost žaludku či střeva či snížený oběh žlučových kyselin mezi játry, žlučí a tenkým střevem z důvodu užívání léčivých přípravků, chirurgických výkonů nebo jiných onemocnění než PFIC,
- protože tyto poruchy mohou snižovat účinek odevixibátu.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během užívání přípravku Bylvay vyvine průjem. U pacientů s průjemem se pro prevenci dehydratace doporučuje pít dostatečné množství tekutin.

Při užívání přípravku Bylvay mohou být pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů při jaterních funkčních testech. Než začnete užívat přípravek Bylvay, lékař vyhodnotí Vaše jaterní funkce, aby zkontroloval, jak játra fungují. Lékař bude kontrolovat funkci jater pravidelně.

Lékař Vám může před léčbou přípravkem Bylvay a během ní doporučit posouzení hladin vitaminů A, D a E v krvi a určení hodnoty srážlivosti krve zvané INR.

Děti

Přípravek Bylvay se nedoporučuje podávat dětem mladším 6 měsíců, protože není známo, zda je přípravek v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Bylvay

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léčba odevixibátem může ovlivňovat vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích, např. vitaminu A, D a E, a některých léciv.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Podávání přípravku Bylvay se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Není známo, zda se odevixibát může vylučovat do mateřského mléka a ovlivňovat dítě. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda přestat užívat přípravek Bylvay, a to na základě zvážení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti přípravku Bylvay pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Bylvay nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Bylvay užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu musí zahajovat a na léčbu musí dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou progresivního onemocnění jater se sníženým odtokem žluči.

Dávka přípravku Bylvay se určuje na základě tělesné hmotnosti. Váš lékař určí správný počet a sílu tobolek, které budete užívat.

Doporučená dávka přípravku je

- 40 mikrogramů odevixibátu na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně.
- Jestliže léčivo nebude mít po 3 měsících dostatečný účinek, může Vám lékař navýšit dávku na 120 mikrogramů odevixibátu na kilogram tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 7 200 mikrogramů jednou denně).

U dospělých se nedoporučuje rozdílné dávkování.

Způsob použití

Tobolky užívejte jednou denně v ranních hodinách s jídlem či bez něj.

Tobolky můžete buď spolknout vcelku a zapít sklenicí vody, nebo je můžete otevřít a obsah nasypat na pokrm nebo do tekutiny odpovídající věku pacienta (například mateřského mléka, náhradní kojenecké výživy nebo vody).

Větší tobolky o obsahu 200 a 600 mikrogramů jsou určeny k otevření a vysypání na pokrm nebo do tekutiny odpovídající věku pacienta, mohou se však polykat i vcelku.

Menší tobolky o obsahu 400 mikrogramů a 1 200 mikrogramů jsou určeny k polykání vcelku, ale můžete je otevřít a obsah vysypat na pokrm nebo do tekutiny odpovídající věku pacienta.

Podrobný návod k tomu, jak tobolky otevřít a jejich obsah vysypat na pokrm nebo do tekutiny, je uveden na konci této příbalové informace.

Pokud během 6 měsíců nepřetržité každodenní léčby nedojde ke zlepšení Vašeho stavu, lékař Vám doporučí jinou léčbu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Bylvay, než jste měl(a)

Pokud se domníváte, že jste užil(a) příliš mnoho přípravku Bylvay, informujte o tom svého lékaře.

Možné příznaky předávkování zahrnují průjem, žaludeční a střevní obtíže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Bylvay

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku přípravku užijte v obvyklý čas.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Bylvay

Nepřestávejte užívat přípravek Bylvay, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- zvýšená hladina jaterního enzymu ALT

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- průjem včetně průjmu s krvavou stolicí, řídká stolice

- bolest břicha
- zvětšení jater
- zvýšená hladina jaterního enzymu AST

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bylvay uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bylvay obsahuje

- Léčivou látkou je odevixibát.
Jedna tvrdá tobolka přípravku Bylvay 200 mikrogramů obsahuje 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).
Jedna tvrdá tobolka přípravku Bylvay 400 mikrogramů obsahuje 400 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).
Jedna tvrdá tobolka přípravku Bylvay 600 mikrogramů obsahuje 600 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).
Jedna tvrdá tobolka přípravku Bylvay 1 200 mikrogramů obsahuje 1 200 mikrogramů odevixibátu (ve formě seskvihydrátu).

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky
Mikrokrytalická celulóza
Hypromelóza

Obal tobolky

Bylvay 200 mikrogramů a 600 mikrogramů tvrdé tobolky

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Bylvay 400 mikrogramů a 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Inkoust na potisk

Šelak
Propylenglykol
Černý oxid železitý (E172)

Jak přípravek Bylvay vypadá a co obsahuje toto balení

Bylvay 200 mikrogramů tvrdé tobolky:

Tobolky velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) se smetanovým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem; s potiskem „A200“ černým inkoustem.

Bylvay 400 mikrogramů tvrdé tobolky:

Tobolky velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s oranžovým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem; s potiskem „A400“ černým inkoustem.

Bylvay 600 mikrogramů tvrdé tobolky:

Tobolky velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) se smetanovým neprůhledným víčkem a tělem; s potiskem „A600“ černým inkoustem.

Bylvay 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky:

Tobolky velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s oranžovým neprůhledným víčkem a tělem; s potiskem „A1200“ černým inkoustem.

Tvrdé tobolky přípravku Bylvay jsou baleny v plastové lahvičce s polypropylenovým uzávěrem s indikací neoprávněné manipulace a odolným vůči manipulaci dětmi. Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

Výrobce

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

Latvija
Ipsen Pharma representative office

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

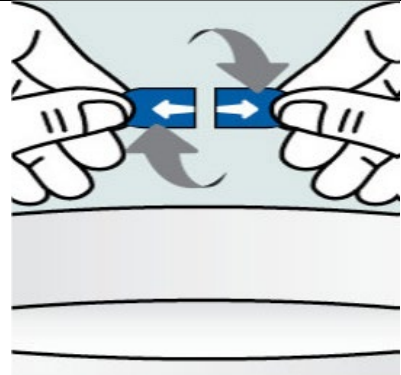
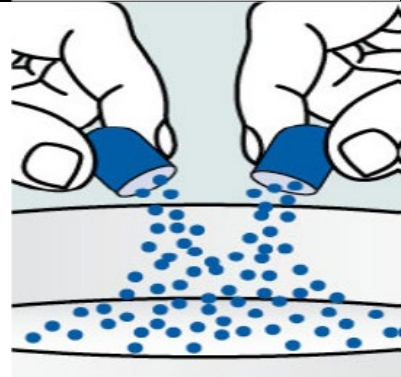

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Návod k použití

Pokyny ohledně otevření tobolek a vyprázdnění jejich obsahu na pokrm:


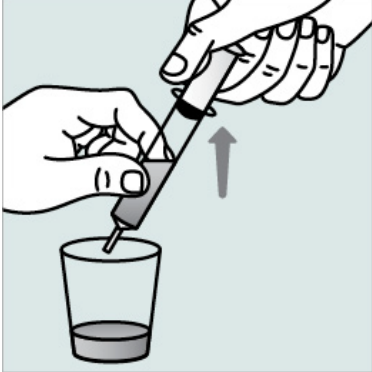
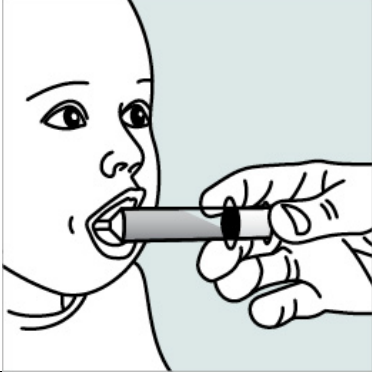
Krok 1. Do misky dejte malé množství kašovitého pokrmu (2 polévkové lžíce/30 ml jogurtu, jablečného, banánového či mrkvového pyré, čokoládového pudinku, rýžového pudinku nebo ovesné kaše). Pokrm má mít pokojovou nebo nižší teplotu.

	<p>Krok 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tobolku ve vodorovné poloze uchopte za oba konce a otočte oběma částmi v opačném směru.
	<p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Části tobolky odtáhněte od sebe a obsah vysypte do misky s kašovitým pokrmem.• Na tobolku jemně poklepejte, čímž zajistíte vysypání všech částic.• Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok zopakujte.
	<p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Obsah tobolky lehce vmíchejte do kašovitého pokrmu.
<p>Celou dávku užíjte bezprostředně po smísení. Směs neuchovávejte na pozdější použití.</p> <ul style="list-style-type: none">• Po požití dávky vypijte sklenici vody.• Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.	

Pokyny ohledně otevření tobolek a vyprázdnění jejich obsahu do tekutiny odpovídající věku pacienta:

Nepodávejte z kojenecké lahvičky ani z hrnečku s pítkem, protože částice by neprošly otvorem. Částice se v tekutině nerozpustí.

Pokud doma nemáte vhodnou stříkačku pro perorální podání (podání ústy), zeptejte se v lékárně.

	<p>Krok 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tobolku ve vodorovné poloze uchopte za oba konce a otočte oběma částmi v opačném směru.• Části tobolky odtáhněte od sebe a obsah vysypte do malého hrníčku nebo skleničky. Na tobolku jemně poklepejte, čímž zajistíte vysypání všech částic. Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok zopakujte.• Přidejte 1 kávovou lžičku (5 ml) tekutiny odpovídající věku pacienta (například mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo vodu).• Nechejte částice v tekutině po dobu přibližně 5 minut, aby se jí důkladně navlhčily (částice se nerozpustí).
	<p>Krok 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Po 5 minutách zcela ponořte hrot stříkačky pro perorální podání do hrníčku.• Pomalu táhněte píst stříkačky nahoru a nasajte do ní veškerou směs tekutiny a částic. Pak opatrně tlačte píst znovu dolů a vešchnu směs tekutiny a částic vyprázdněte zpět do hrníčku. Tento postup opakujte 2krát až 3krát, aby se částice s tekutinou důkladně promísily.
	<p>Krok 3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zatáhněte za píst na konci stříkačky pro perorální podání a veškerý obsah hrníčku do ní natáhněte.
	<p>Krok 4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vložte hrot stříkačky dítěti do přední části úst mezi jazyk a vnitřní část tváře. Tlakem na píst dítěti do tohoto místa opatrně vytlačte směs tekutiny a částic. Tekutinu/částice nestříkejte dítěti dozadu do hrdla, protože by se mohlo začít dusit nebo dávit.• Pokud v hrníčku nějaká směs částic a tekutiny zbyla, zopakujte krok 3 a krok 4, dokud nepodáte celou dávku.
<ul style="list-style-type: none">• Celou dávku podejte bezprostředně po smísení. Směs tekutiny a částic neuchovávejte na pozdější použití.• Po požití dávky podejte mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo jinou tekutinu odpovídající věku pacienta.• Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.	

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) odevixibátu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o rizicích z klinických studií a spontánních hlášení považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi odevixibátem a zvýšením ALT a zvýšením AST za přinejmenším opodstatněnou možnost. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících odevixibát mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry a důvody doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se odevixibátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících odevixibát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.