

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8).

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

KAYFANDA 200 микрограма твърди капсули  
KAYFANDA 400 микрограма твърди капсули  
KAYFANDA 600 микрограма твърди капсули  
KAYFANDA 1 200 микрограма твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### KAYFANDA 200 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 200 микрограма одевиксибат (odevixibat).

### KAYFANDA 400 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 400 микрограма одевиксибат (odevixibat).

### KAYFANDA 600 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 600 микрограма одевиксибат (odevixibat).

### KAYFANDA 1 200 µg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа одевиксибат сесквихидрат, еквивалентен на 1 200 микрограма одевиксибат (odevixibat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

### KAYFANDA 200 µg твърди капсули

Капсула размер 0 (21,7 mm × 7,64 mm) с непрозрачно капаче с цвят слонова кост и бяло непрозрачно тяло, с надпис „A200“, отпечатан с черно мастило.

### KAYFANDA 400 µg твърди капсули

Капсула размер 3 (15,9 mm × 5,82 mm) с оранжево непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с надпис „A400“, отпечатан с черно мастило.

### KAYFANDA 600 µg твърди капсули

Капсула размер 0 (21,7 mm × 7,64 mm) с непрозрачни капаче и тяло, с цвят слонова кост, с надпис „A600“, отпечатан с черно мастило.

## KAYFANDA 1 200 µg твърди капсули

Капсула размер 3 (15,9 mm × 5,82 mm) с оранжеви непрозрачни капаче и тяло, с надпис „A1200“, отпечатан с черно мастило.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

KAYFANDA е показан за лечение на холестатичен пруритус при синдром на Alagille (ALGS) при пациенти на възраст 6 месеца или повече (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в лечението на ALGS.

##### Дозировка

Препоръчителната доза одевиксibat е 120 µg/kg, прилагана перорално веднъж дневно сутрин. Одевиксibat може да се приема със или без храна.

Таблица 1 показва количеството на активното вещество в дозова единица и броя на капсулите, които трябва да се прилагат ежедневно въз основа на телесното тегло за постигане на доза приблизително 120 µg/kg/ден при максимална дневна доза 7 200 µg на ден.

**Таблица 1: Брой капсули одевиксibat, необходими за постигане на номиналната доза 120 µg/kg/ден**

| Телесно тегло (kg) | Обща доза µg | Брой капсули от 600 µg |     | Брой капсули от 1 200 µg |
|--------------------|--------------|------------------------|-----|--------------------------|
| 4 до < 7,5         | 600          | <b>1</b>               | или | Неприложимо              |
| 7,5 до < 12,5      | 1 200        | <b>2</b>               | или | 1                        |
| 12,5 до < 17,5     | 1 800        | <b>3</b>               | или | Неприложимо              |
| 17,5 до < 25,5     | 2 400        | <b>4</b>               | или | 2                        |
| 25,5 до < 35,5     | 3 600        | <b>6</b>               | или | <b>3</b>                 |
| 35,5 до < 45,5     | 4 800        | <b>8</b>               | или | <b>4</b>                 |
| 45,5 до < 55,5     | 6 000        | <b>10</b>              | или | <b>5</b>                 |
| ≥ 55,5             | 7 200        | <b>12</b>              | или | <b>6</b>                 |

Количеството на активното вещество в дозова единица/броят на капсулите **с удебелен шрифт** се препоръчва въз основа на прогнозното удобство за приложение. При необходимост, която и да е от четирите вида капсули може да се комбинира според нуждите за постигане на номиналната доза.

##### *Понижаване на дозата*

Понижаване на дозата до 40 µg/kg/ден може да се обмисли, ако възникнат проблеми с поносимостта (диария с продължителност ≥ 3 дни, считана за тежка или изискваща интравенозна хидратация (вж. точка 4.4)) при липса на други причини. След стабилизиране на състоянието на пациента дозата трябва да бъде повишена до 120 µg/kg/ден.

Таблица 2 показва количеството на активно вещество в дозова единица и броя на капсулите, които трябва да се прилагат ежедневно въз основа на телесното тегло за постигане на доза приблизително 40 µg/kg/ден.

**Таблица 2: Брой капсули одевиксибат, необходими за постигане на номиналната доза 40 µg/kg/ден**

| Телесно тегло (kg) | Обща доза µg | Брой капсули от 200 µg |     | Брой капсули от 400 µg |
|--------------------|--------------|------------------------|-----|------------------------|
| 4 до < 7,5         | 200          | <b>1</b>               | или | Неприложимо            |
| 7,5 до < 12,5      | 400          | <b>2</b>               | или | 1                      |
| 12,5 до < 17,5     | 600          | <b>3</b>               | или | Неприложимо            |
| 17,5 до < 25,5     | 800          | <b>4</b>               | или | 2                      |
| 25,5 до < 35,5     | 1 200        | <b>6</b>               | или | <b>3</b>               |
| 35,5 до < 45,5     | 1 600        | <b>8</b>               | или | <b>4</b>               |
| 45,5 до < 55,5     | 2 000        | <b>10</b>              | или | <b>5</b>               |
| ≥ 55,5             | 2 400        | <b>12</b>              | или | <b>6</b>               |

Количеството на активното вещество в дозова единица/броят на капсулите **с удебелен шрифт** се препоръчва въз основа на прогнозното удобство за приложение. При необходимост, която и да е от четирите вида капсули може да се комбинира според нуждите за постигане на номиналната доза.

При пациенти, при които не може да се установи полза от лечението след 6 месеца непрекъснато ежедневен лечение с одевиксибат, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

#### *Пропуснати дози*

Ако пропусне доза одевиксибат, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро, без да превишава една доза дневно.

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.

Няма налични клинични данни за употребата на одевиксибат при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), които се нуждаят от хемодиализа. Въпреки това, поради незначителната бъбречна екскреция, не се изисква намаляване на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква коригиране на дозата за пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2).

Одевиксибат не е достатъчно проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Поради минимална абсорбция не се изисква промяна на дозата. Въпреки това, при пациенти с краен стадий на чернодробно заболяване или прогресия към декомпенсация се препоръчва внимателно наблюдение (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на одевиксибат при деца под 6-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

KAYFANDA е за перорално приложение. Да се приема със или без храна сутрин (вж. точка 5.2).

По-големите капсули от 200 µg и 600 µg са предназначени да се отварят и поръсят върху храна или в течност, но могат да се поглъщат и цели.

По-малките капсули от 400 µg и 1 200 µg са предназначени за поглъщане цели, но могат да се отварят и поръсят върху храна или в течност.

Ако капсулата трябва да се поглъща цяла, пациентът трябва да бъде инструктиран да я приеме с чаша вода сутрин.

#### Приложение с меки храни

За да се отворят капсулите и да се поръсят върху мека храна, пациентът/лицето, полагащо грижи трябва да бъде инструктиран(о):

- да постави малко количество (30 ml/2 супени лъжици) мека храна (кисело мляко, пюре от ябълки, овесена каша, пюре от банани, пюре от моркови, пудинг с вкус на шоколад или мляко с ориз) в купа. Храната трябва да е със стайна температура или по-студена.
- да хване капсулата хоризонтално в двата края, да завърти в противоположни посоки и да издърпа настрани, за да се изсипят пелетите в купата с мека храна. Капсулите трябва да бъдат внимателно изтръскани, за да е сигурно, че са изсипани всички пелети.
- да повтори предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.
- да смеси внимателно пелетите с лъжичка с меката храна.
- да приложи цялата доза веднага след смесване. Сместа да не се съхранява за употреба по-късно.
- да изпие чаша вода след приемането на дозата.
- да изхвърли всички празни капсули.

#### Приложение с течности (изисква използване на спринцовка за перорални форми)

За да се отворят капсулите и да се поръсят в течност, пациентът/лицето, полагащо грижи трябва да бъде инструктиран(о):

- да хване капсулата хоризонтално в двата края, да завърти в противоположни посоки и да издърпа настрани, за да се изсипят пелетите в малка смесителна чашка. Капсулите трябва да бъдат внимателно изтръскани, за да е сигурно, че са изсипани всички пелети.
- да повтори предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.
- да добави 1 чаена лъжичка (5 ml) подходяща за възрастта течност (напр. кърма, адаптирано мляко за кърмачета или вода). Да остави пелетите в течността за приблизително 5 минути, за да могат да се овлажнят напълно (пелетите няма да се разтворят).
- след 5 минути да постави върха на спринцовката за перорални форми изцяло в смесителната чашка, да издърпа бавно буталото на спринцовката, за да изтегли сместа от течност/пелети в спринцовката, внимателно да натисне буталото отново, за да върне сместа от течност/пелети обратно в смесителната чашка. Да повтори това 2 до 3 пъти, за да е сигурно, че пелетите са смесени напълно с течността (пелетите няма да се разтворят).
- да изтегли цялото съдържание в спринцовката, като издърпа буталото.
- да постави върха на спринцовката в предната част на устата на детето, между езика и вътрешната страна на бузата, и след това внимателно да натисне буталото, за да изпръска сместа от течност/пелети между езика и вътрешната страна на бузата. Да не изпръсква течността/пелетите в задната част на гърлото на детето, защото това може да причини запушване или задавяне.
- ако остане смес от пелети/течност в смесителната чашка, да повтаря предишната стъпка, докато цялата доза бъде приложена. Сместа не трябва да се съхранява за употреба по-късно.
- да даде кърма, адаптирано мляко или друга подходяща течност след дозата.
- да изхвърли всички празни капсули.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Ентерохепатална циркулация

Механизмът на действие на одевиксibat изисква запазена ентерохепатална циркулация на жлъчни киселини и запазен транспорт на жлъчни соли в жлъчните каналчета. Състояния, лекарствени продукти или хирургични процедури, които нарушават стомашно-чревната

перисталтика или ентерохепаталната циркулация на жлъчни киселини, включително транспорта на жлъчни соли в жлъчните каналчета, могат да намалят ефикасността на одевиксибат.

### Диария

Най-често съобщаваната нежелана реакция при прием на одевиксибат е диарията. Диарията може да доведе до дехидратация. Пациентите трябва да се наблюдават редовно, за да се гарантира подходяща хидратация по време на епизоди на диария (вж. точка 4.8). При персистираща диария може да се наложи прекъсване или прекратяване на лечението.

### Чернодробно наблюдение

Наблюдавано е повишение на нивата на аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), гама-глутамилтрансфераза (GGT) и билирубин при пациенти, получаващи одевиксибат (вж. точка 4.8). Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започване и по време на лечението с одевиксибат.

При пациенти с повишени стойности на чернодробните функционални показатели и тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) трябва да се обмисли по-често проследяване.

### Абсорбция на мастноразтворими витамини

При всички пациенти преди започване на лечение с одевиксибат се препоръчва оценка на нивата на мастноразтворимите витамини (fat-soluble vitamin, FSV) (витамини A, D, E) и международното нормализирано съотношение (INR) с последващо проследяване според стандартната клинична практика. Ако е диагностициран дефицит на FSV, трябва да се назначи допълнителна терапия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Мастноразтворими витамини

В клинични изпитвания при някои пациенти, приемащи одевиксибат, са наблюдавани намалени нива на мастноразтворимите витамини. Нивата на мастноразтворимите витамини трябва да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.4).

### Взаимодействия, медиирани от транспортери

Одевиксибат е субстрат за ефлуксия транспортер P-гликопротеин (P-gp). При възрастни здрави участници едновременно приложение на мощния инхибитор на P-gp итраконазол увеличава плазмената експозиция на единична доза одевиксибат 7 200 µg с около 50-60 %. Това увеличение не се счита за клинично значимо. Не са установени други потенциално значими, медиирани от транспортерите взаимодействия *in vitro* (вж. точка 5.2).

### Взаимодействия, медиирани от цитохром (CYP) P450

*In vitro* одевиксибат не индуцира CYP изоензимите (вж. точка 5.2).

При *in vitro* проучвания е доказано, че одевиксибат е инхибитор на CYP3A4/5 (вж. точка 5.2).

При възрастни здрави участници съпътстващата употреба на одевиксибат намалява площта под кривата концентрация-време (AUC) на перорален мидазолам (субстрат на CYP3A4) с 30 % и експозицията на 1-ОН-мидазолам с по-малко от 20 %, което не се счита за клинично значимо.

### Урзодезоксихолева киселина (ursodeoxycholic acid, UDCA) и рифампицин

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с UDCA и рифампицин.

#### Липофилни лекарствени продукти

В едно проучване за взаимодействията с липофилен комбиниран перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол (ethinyl estradiol, EE) (0,03 mg) и левоноргестрел (levonorgestrel, LVN) (0,15 mg), проведено при възрастни здрави жени, съпътстващата употреба на одевиксибат не повлиява AUC на LVN и намалява AUC на EE със 17 %, което не се счита за клинично значимо. Проучвания за взаимодействията с други липофилни лекарствени продукти не са провеждани, затова не може да се изключи ефект върху абсорбцията на други мастноразтворими лекарствени продукти.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни пациенти. Не се очакват разлики между популацията на възрастните и педиатричната популация.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция, когато се лекуват с одевиксибат.

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на одевиксибат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Одевиксибат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

#### Кърмене

Не е известно дали одевиксибат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация за екскрецията на одевиксибат в млякото при животни (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се приложи терапията с одевиксибат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

#### Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти върху фертилитета или репродукцията (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Одевиксибат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция при пациентите с ALGS, лекувани с одевиксибат в клинични проучвания, е диария (36,5%). Други съобщавани нежелани реакции са коремна

болка (17,3%), леко до умерено повишение в чернодробните функционални показатели (комбинирана честота 17,3%), понижени нива на витамини D (13,5%) и E (9,6%) и повръщане (5,8%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва нежеланите реакции, идентифицирани при пациенти с ALGS.

Нежеланите реакции са представени според системно-органен клас и групирани по честота. Честотата се дефинира като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Честота на нежеланите реакции, съобщени при пациенти с ALGS**

| Системо-органен клас по MedDRA       | Честота     | Нежелана реакция                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стомашно-чревни нарушения            | Много чести | диария<br>коремна болка <sup>a*</sup>                                                                                                                                                                                           |
|                                      | Чести       | повръщане <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Хепатобилиарни нарушения             | Чести       | хепатомегалия,<br>повишена аланин<br>аминотрансфераза <sup>*</sup> ,<br>повишена аспартат<br>аминотрансфераза <sup>*</sup> ,<br>повишена гама-<br>глутамилтрансфераза <sup>*</sup> ,<br>повишен билирубин в кръвта <sup>*</sup> |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | дефицит на витамин D <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                               |
|                                      | Чести       | дефицит на витамин E <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                               |

<sup>a</sup>Включва болка в горната част на корема

<sup>\*</sup>Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Стомашно-чревни нежелани реакции*

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е диария, предимно лека до умерена по тежест и несериозна. При малък брой пациенти е било необходимо прекъсване на лечението и рехидратация поради диария (вж. точка 4.4). Други стомашно-чревни нежелани реакции са съобщения за коремна болка и повръщане, леки до умерени по тежест и в повечето случаи с ограничена продължителност.

##### *Хепатобилиарни нарушения*

Най-честите чернодробни нежелани реакции са повишаване на билирубина в кръвта, ALT, AST и GGT. Повечето от тези отклонения са леки по тежест и не са сериозни, а увеличението не са показателни за чернодробно увреждане, предизвикано от лекарството. Наблюдаваните повишения в нивата на чернодробните ензими и билирубина се дължат на основната чернодробна патофизиология на ALGS, поради което се препоръчва проследяване на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.4).

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Поради намаленото отделяне на жлъчни киселини в червата и риска от малабсорбция, педиатричните пациенти с ALGS с хронична холестаза са изложени на риск от дефицит на мастноразтворими витамини дори при допълнителен прием (вж. точка 4.4). При продължително лечение с одевиксibat се наблюдава понижени нива на витамините; повечето от тези пациенти са отговорили на подходяща допълваща терапия с витамини. Като цяло, малък брой пациенти са имали дефицит на мастноразтворими витамини, който е рефрактерен на

допълващата терапия. Тези събития са били с лек интензитет и не са довели до прекъсване или прекратяване на лечението с одевиксибат.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Предозирането може да доведе до симптоми, произтичащи от засилване на известните фармакодинамични ефекти на лекарствения продукт, основно диария.

Максималната доза, прилагана при здрави възрастни участници в клинични изпитвания, е одевиксибат 10 000 µg като единична доза без нежелани реакции.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат необходимите поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на жлъчка и черен дроб, други лекарства за лечение на жлъчката, АТС код: A05AX05

#### Механизъм на действие

Одевиксибат е обратим, мощен, селективен инхибитор на транспортера на жлъчни киселини в илеума (IBAT).

Одевиксибат действа локално в дисталния илеум, за да намали обратното захващане на жлъчни киселини и да увеличи клирънса на жлъчните киселини през дебелото черво, намалявайки концентрацията на жлъчни киселини в серума. Степента на намаляване на жлъчните киселини в серума не корелира със системната фармакокинетика (ФК).

#### Клинична ефикасност

Ефикасността на одевиксибат при пациенти с ALGS е оценена в две изпитвания фаза 3. Проучване A4250-012 (ASSERT) е 24-седмично, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 52 пациенти с потвърдена диагноза ALGS. При рандомизацията пациентите са рандомизирани 2:1 да получават одевиксибат 120 µg/kg/ден или плацебо и са стратифицирани по възраст (< 10 години и ≥ 10 до < 18 години). Пациентите с ALT > 10 × горна граница на нормата (ULN) или общ билирубин > 15 × ULN при скрининга са изключени от изпитването ASSERT.

Пациентите, завършили изпитването ASSERT, отговарят на условията за включване в проучване A4250-015 (ASSERT-EXT), 72-седмично отворено продължаващо проучване. Резултатите са анализирани за ASSERT и обобщени за проучванията ASSERT и ASSERT-EXT, като представляват 96 седмици на лечение за пациентите, завършили лечение с одевиксибат и в двете проучвания.

Първичната крайна точка в ASSERT е промяната в скората за тежест на чесането от изходното ниво до месец 6 (седмици 21 до 24) въз основа на скората за най-силно чесане с използване на инструмент – резултат, съобщен от наблюдател (observer-reported outcome, ObsRO). Чесането е оценявано веднъж сутрин и веднъж вечер с помощта на 5-точкова скала (0-4).

Средната промяна спрямо изходно ниво в нивата на жлъчни киселини в серума на седмици 20 и 24 е основната вторична крайна точка. Допълнителните вторични крайни точки включват промяната от изходното ниво до края на лечението в параметрите на съня (оценено с помощта на 5-точкова скала (0-4)), концентрацията на общия холестерол и клиничната оценка за ксантоми.

Медианата на възрастта (възрастов диапазон) на пациентите в ASSERT е 5,45 (0,5 до 15,5) години; 51,9% са мъже и 82,7% са от европейската раса. 92,3% от пациентите имат Jagged canonical NOTCH ligand 1 (JAG1) мутация, а 7,7% - NOTCH2 мутация. На изходно ниво 98,1 % от пациентите са лекувани със съпътстващи антипруритични лекарства, включително UDCA (88,5 %). Общо 51 (98,1%) от 52-мата пациенти са с умерена степен на чернодробно увреждане, а 1 (1,9%) (плацебо група) – с тежка степен на чернодробно увреждане въз основа на класификацията на Child-Pugh клас C. Средната стойност (стандартно отклонение [SD]) на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) на изходното ниво е 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Средните стойности (SD) на ALT, AST и общия билирубин на изходното ниво са съответно 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l и 55,14 (47,911) µmol/l. Средният (SD) скор за тежест на чесането (диапазон: 0-4) и средните нива на жлъчна киселина в серума на изходното ниво са сходни при лекуваните с одевиксibat пациенти (съответно 2,80 [0,520] и 237,4 [114,88] µmol/l) и пациентите на плацебо (съответно 3,01 [0,636] и 246,1 [120,53] µmol/l).

Таблица 4 представя резултатите за промяната спрямо изходно ниво в средния скор за тежест на чесането въз основа на оценките според ObsRO до месец 6 (седмици 21 до 24) и резултатите за средната промяна спрямо изходно ниво в нивата на жлъчни киселини в серума на седмици 20 и 24.

**Таблица 4: Сравнение на основните резултати за ефикасност на одевиксibat спрямо плацебо за 24-седмичния период на лечение (ASSERT)**

|                                                                                                                                 | Плацебо<br>(N=17)     | Одевиксibat<br>120 µg/kg/ден<br>(N=35) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|
| <b>Промяна спрямо изходно ниво в средния скор за тежест на чесането<sup>a</sup> до месец 6 (седмици 21 до 24) от лечението</b>  |                       |                                        |
| LS-средна стойност (95% CI) <sup>b</sup>                                                                                        | -0,80 (-1,27, -0,33)  | -1,69 (-2,04, -1,34)                   |
| Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (95 % CI) <sup>b</sup>                                                           |                       | -0,88 (-1,44; -0,33)                   |
| Двустранна р-стойност <sup>b</sup>                                                                                              |                       | 0,0025                                 |
| <b>Средна промяна спрямо изходно ниво в концентрацията (µmol/l) на жлъчни киселини в серума на седмици 20 и 24 от лечението</b> |                       |                                        |
| LS-средна стойност 95% CI <sup>b</sup>                                                                                          | 22,39 (-34,75; 79,52) | -90,35 (-1,33; -47,56)                 |
| Разлика в LS-средните стойности спрямо плацебо (95 % CI) <sup>b</sup>                                                           |                       | -112,74 (-178,78; -46,69)              |
| Двустранна р-стойност <sup>b</sup>                                                                                              |                       | 0,0012                                 |

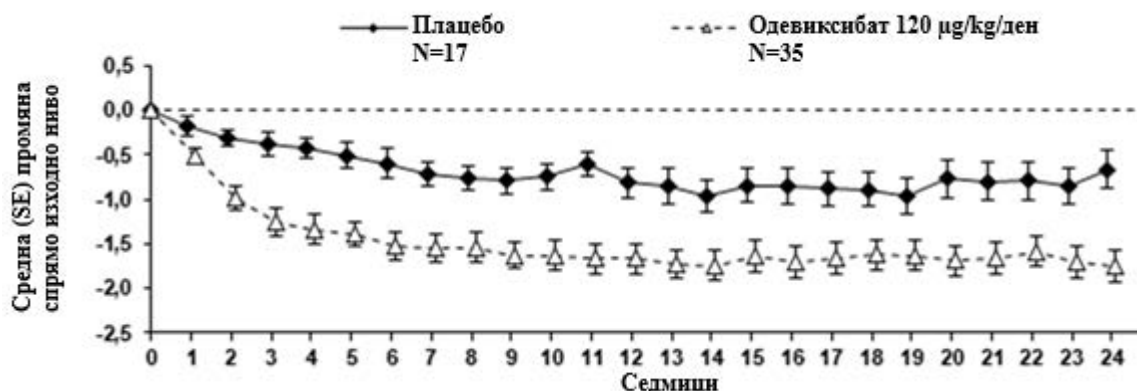
CI: доверителен интервал; LS-средна стойност = средна стойност по метода на най-малките квадрати

<sup>a</sup> Въз основа на инструмента ObsRO – валидирана скала от 0 до 4, попълвана от лицата, полагащи грижи (0=никакво до 4=много тежко), където промени ≥1,0 са показали, че са клинично значими.

<sup>b</sup> Анализите са базирани на ефекта на смесен модел с многократни измервания (MMRM) със скор за тежест на чесането на изходно ниво или концентрация на жлъчни киселини в серума на изходно ниво (както е приложимо за крайната точка) като ковариата и стратификация по възраст на изходно ниво (< 10, ≥ 10 години), директен билирубин на изходно ниво (само за скората за тежест на чесането), група на лечение, време (месеци/визити) и взаимодействие лечение-време като фиксирани ефекти.

На фигури 1 и 2 е показана графично стандартната грешка (SE) при средните промени спрямо изходно ниво съответно в средните скорове на пациентите за тежест на чесането във всяка група на лечение за всяка седмица и нивата на жлъчни киселини в серума на пациентите във всяка група на лечение за всеки месец.

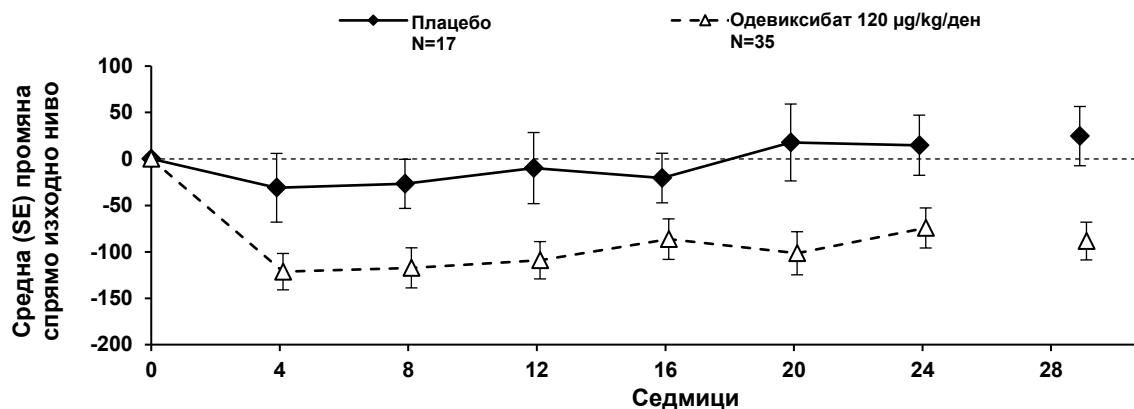
**Фигура 1: Средна ( $\pm$  SE) промяна спрямо изходно ниво в скор за тежест на пруритуса (чесане) в течение на времето (ASSERT)**



Брой пациенти

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Плацебо       | 17 | 17 | 17 | 16 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 16 | 15 | 16 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 17 | 16 |
| 120 µg/kg/ден | 35 | 34 | 35 | 34 | 34 | 35 | 35 | 33 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 34 | 35 | 35 | 35 | 33 | 34 | 35 | 33 | 31 |

**Фигура 2: Средна ( $\pm$  SE) промяна спрямо изходно ниво в концентрацията на жлъчни киселини в серума ( $\mu\text{mol/l}$ ) в течение на времето (ASSERT)**

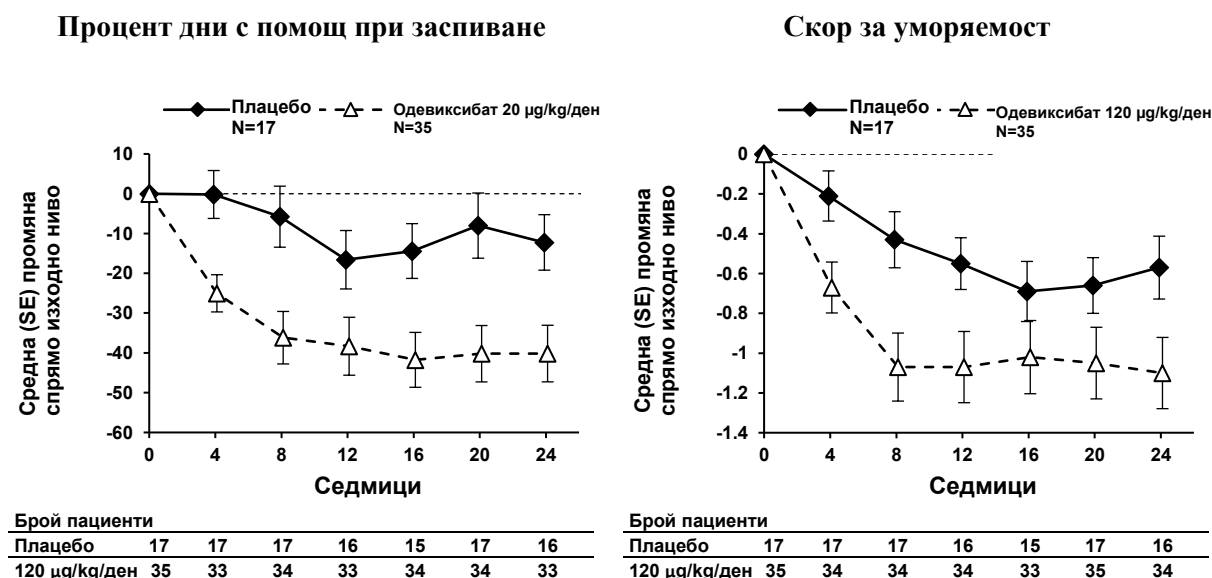


Брой пациенти

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Плацебо       | 17 | 16 | 15 | 16 | 17 | 15 | 16 | 17 |
| 120 µg/kg/ден | 35 | 34 | 35 | 35 | 35 | 35 | 33 | 35 |

В съответствие с резултатите за подобрене в тежестта на пруритуса (чесането) одевиксibat води до подобрене в множество параметри на съня. На Фигура 3 са показани графично средните промени (SE) спрямо изходно ниво по отношение на подобрието в два от параметрите на съня по група на лечение за всеки месец, включително процента дни с помощ при заспиване и скор за уморяемост през деня. Подобни резултати са наблюдавани в течение на времето по отношение на процента дни, през които детето се е нуждало от успокояване, за да заспи и процента дни, през които детето е спало заедно с лицето, полагащо грижи.

**Фигура 3: Средна ( $\pm$ SE) промяна спрямо изходно ниво в параметрите на съня в течение на времето (ASSERT)**



Общо 44 (85%) от 52-мата пациенти, които са получили одевиксibat в проучванията фаза 3, са завършили 72-седмичния период на лечение в ASSERT-EXT. Медианата на продължителността на лечението с одевиксibat за 52-мата пациенти в обобщените проучвания от фаза 3 е 99,79 седмици и варира до 2,5 години. Общо 45 (87%) от 52-мата пациенти са получили > 72 седмици лечение с одевиксibat, като 32 (64%) са получили > 96 седмици лечение.

Продължаването на лечението с одевиксibat 120 µg/kg/ден в ASSERT-EXT води до по-нататъшни подобрения в скората за тежест на пруритуса с резултати в сборната популация на седмици 69-72 (n=43), показващи средна (SD) промяна спрямо изходното ниво -1,95 (0,838). При тези 31 пациенти, които са получили одевиксibat и в двете проучвания фаза 3 и имат налични данни за анализ, е наблюдавано продължително подобрение до седмици 93-96 със средна (SD) промяна спрямо изходното ниво -2,18 (0,876). Понижението на нивата на жлъчните киселини в серума се запазва на 72-рата седмица, когато средната промяна спрямо изходното ниво е -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml; n=44). При тези 30 пациенти, които са получили одевиксibat и в двете проучвания фаза 3 и имат налични данни за анализ на 96-та седмица, промяната спрямо изходното ниво на нивата на жлъчните киселини в серума е -123,9 µmol/l (-50,6 µg/ml). Подобренията в параметрите на съня, серумните нива на холестерол и ксантомите се запазват по време на дългосрочното лечение.

### Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение одевиксibat се абсорбира в минимална степен; не са налични данни за абсолютната бионаличност при хора, а изчислената относителна бионаличност е < 1 %. Пикова плазмена концентрация на одевиксibat ( $C_{max}$ ) се достига в рамките на 1 до 5 часа. Наблюдаваните експозиции при педиатрични пациенти (възраст между 0,756 и 17,1 години; телесно тегло от 5,6 до 58 kg) са ограничени до най-ниските стойности; за дозата

120 µg/kg/ден най-ниските стойности са под границата на откриване при 40 % от пробите при пациенти с ALGS. Средната стойност на  $C_{\max}$  при педиатрична популация от пациенти с ALGS за дозата 120 µg/kg/ден е 1,13 ng/ml, а средната стойност на AUC е 13,2 ng × h/ml. Не се наблюдава кумулиране на одевиксибат след приложение веднъж дневно.

#### *Ефект на храната*

Системната експозиция на одевиксибат не е прогностичен фактор за ефикасността. Затова се счита, че не е необходима корекция на дозата, свързана с ефекта на храната. Едновременно приложение на богата на мазнини храна (800—1 000 калории с приблизително 50 % от общото съдържание на калории в храната от мазнини) води до намаляване с приблизително 72 % и 62 % съответно на  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24\text{ h}}$  в сравнение с приложението на гладно. Когато одевиксибат се поръсва върху пюре от ябълки се наблюдава намаляване с приблизително 39 % и 36 % съответно на  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24\text{ h}}$  в сравнение с приложението на гладно. Като се има предвид липсата на връзка ФК-фармакодинамика (ФД) и необходимостта от поръсване на съдържимото на капсулите одевиксибат върху храната за по-малки деца, одевиксибат може да се прилага с храна.

#### Разпределение

Одевиксибат се свързва над 99 % с човешките плазмени протеини. Средният обем на разпределение ( $V/F$ ) при пациенти с ALGS е прогнозиран да бъде 1 160 l. Средната геометрична стойност на  $V/F$ , коригирана спрямо телесното тегло, за пациенти с ALGS е 57,9 l/kg.

#### Биотрансформация

Одевиксибат се метаболизира в минимална степен при хората.

#### Елиминиране

След прилагане на единична перорална доза от 3 000 µg радиоизотопно маркиран одевиксибат при здрави възрастни участници, средният процент на откриване на приложената доза във фецеса е 82,9 %; по-малко от 0,002 % се откриват в урината. Установено е, че повече от 97 % от радиоактивността във фецеса се състои от непроменен одевиксибат.

Средният привиден клирънс ( $CL/F$ ) при пациенти с ALGS е прогнозиран да бъде 212 l/h, а средният полуживот е приблизително 4,75 часа. Средната геометрична стойност на  $CL/F$ , коригирана спрямо телесното тегло, за пациенти с ALGS е 10,5 l/h/kg.

#### Линейност/нелинейност

$C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  се увеличават пропорционално на дозата с повишаване на дозите; обаче поради високата интериндивидуална вариабилност, приблизително 40 %, не е възможно да се оцени точно пропорционалността на дозата.

#### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В съответствие с механизма и мястото на действие на одевиксибат в стомашно-чревния тракт не се наблюдава връзка между системната експозиция и клиничните ефекти. Също така не може да се установи връзка доза-отговор за изследвания диапазон на дозата 10-200 µg/kg/дневно и за фармакодинамичните параметри 7α-хидрокси-4 холестерин-3 едно (7α-hydroxy-4 cholesten-3 one, C4) и фибробластен растежен фактор 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19).

## Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на одевиксибат въз основа на възраст, пол или раса.

### *Чернодробно увреждане*

Всички пациенти с ALGS имат известна степен на чернодробно увреждане поради заболяването. На базата на популационен ФК анализ пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) показват подобна фармакокинетика в сравнение с други участници с нормална чернодробна функция. Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) показват 77,0 % по-нисък CL/F в сравнение с пациенти с лека степен на чернодробно увреждане или без чернодробно увреждане, а експозицията на одевиксибат е 4 до 9 пъти по-висока при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Плазмената AUC при 120 µg/kg/ден при пациенти с чернодробно увреждане клас А по Child-Pugh варира от 1,52 до 10,4 ng × h/ml, а при пациенти с увреждане клас В по Child-Pugh - между 5,50 до 74,5 ng × h/ml. Въпреки че стойностите на CL/F са по-ниски, а стойностите на V/F са по-високи при пациенти с увреждане клас В по Child Pugh в сравнение с други участници, не е наблюдавано кумулиране на одевиксибат и профилът на безопасност е сравним между групите пациенти. Липсват данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

### *Бъбречно увреждане*

Липсват клинични данни при пациенти с бъбречно увреждане, но се очаква въздействието на бъбречното увреждане да е слабо поради ниската системна експозиция и тъй като одевиксибат не се екскретира с урината.

## In vitro проучвания

При *in vitro* проучвания одевиксибат не инхибира CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 2D6 в клинично значими концентрации, но е доказано, че е инхибитор на CYP3A4/5.

Одевиксибат не инхибира транспортерите P-gr, протеин на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), транспортери на органични аниони (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), транспортер на органични катиони (OCT2), протеини за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 или MATE2-K).

Одевиксибат е субстрат на стомашно-чревния ефлуксен транспортер P-gr, но не и на BCRP.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

### Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

При бременни бели новозеландски зайци е наблюдавано преждевременно раждане/аборт при два заека, получаващи одевиксибат през периода на органогенезата на фетуса при експозиция, която е  $\geq 1,6$  пъти по-висока от очакваната клинична експозиция (въз основа на общата плазмена експозиция (AUC<sub>0-24</sub>) на одевиксибат). Отбелязани са намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при майката във всички дозови групи (преходно при експозиция, която е 0,5 пъти по-висока от очакваната доза).

Като се започне от експозиция, която е 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при хора (въз основа на общата плазмена експозиция (AUC<sub>0-24</sub>) на одевиксибат), при 7 фетуса (1,3% от всички фетуси с експозиция на одевиксибат) от всички дозови групи са установени сърдечносъдови дефекти (т.е. дивертикул на камерата, малка камера и разширена аортна дъга).

Такива малформации не са наблюдавани при прилагане на одевиксибат при бременни плъхове. Поради находките при зайци не може да се изключи въздействие на одевиксибат върху сърдечносъдовото развитие.

Одевиксибат не оказва въздействие върху репродуктивните функции, фертилитета, ембриофеталното развитие или в проучвания за пренаталното/постнаталното развитие при плъхове при експозиция, която е 133 пъти по-висока от очакваната клинична експозиция (въз основа на общата плазмена експозиция ( $AUC_{0-24}$ ) на одевиксибат), включително при ювенилни животни (експозиция, която е 63 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора).

Няма достатъчно информация за екскрецията на одевиксибат в млякото при животни. Наличието на одевиксибат в млякото не е измерено в проучвания при животни. Доказана е експозиция при малките на майки в период на лактация в проучването за токсичност за пренаталното/постнаталното развитие при плъхове (3,2—52,1 % от плазмената концентрация на одевиксибат при майките в период на лактация). Поради това е възможно одевиксибат да присъства в кърмата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза  
Хипромелоза

#### Състав на капсулата

*KAYFANDA 200 µg и 600 µg твърди капсули*  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)

*KAYFANDA 400 µg и 1 200 µg твърди капсули*  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

#### Печатно мастило

Шеллак  
Пропиленгликол  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от отваряне, защитена от деца капачка от полипропилен.

Вид опаковка: 30 твърди капсули

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/001  
EU/1/24/1854/002  
EU/1/24/1854/003  
EU/1/24/1854/004

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2024 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu..>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА  
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ  
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Обединено кралство (Северна Ирландия)

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

| Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Срок                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се проучи допълнително дългосрочната безопасност на одевиксибат при лечение на холестатичен пруритус при синдрома на Alagille (ALGS) при пациенти на възраст 6 месеца или повече, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проучване въз основа на данни от регистър на заболяването при пациенти на възраст 6 месеца или повече със синдром на Alagille (ALGS) лекувани с одевиксибат.</p> | <p>Годишните междинни доклади трябва да се подават заедно с годишните преоценки.</p> |
| <p>За осигуряване на адекватен мониторинг на безопасността и ефикасността на одевиксибат при лечението на холестатичен пруритус при синдрома на Alagille при пациенти на възраст 6 месеца или повече, ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации за всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на одевиксибат.</p>                                                                                                                                          | <p>Годишно (заедно с годишната преоценка)</p>                                        |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 200 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 200 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

KAYFANDA 200 µg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 200 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 200 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 400 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 400 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

KAYFANDA 400 µg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 400 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 400 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 600 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 600 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

KAYFANDA 600 µg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 600 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 600 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 200 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 1 200 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

KAYFANDA 1 200 µg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА 1 200 МИКРОГРАМА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

КАУФАНДА 1 200 микрограма твърди капсули  
одевиксibat

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1854/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**KAYFANDA 200 микрограма твърди капсули**  
**KAYFANDA 400 микрограма твърди капсули**  
**KAYFANDA 600 микрограма твърди капсули**  
**KAYFANDA 1 200 микрограма твърди капсули**  
одевиксибат (odevixibat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили (вж. края на точка 4 за начина на съобщаване на нежелани реакции).

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KAYFANDA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KAYFANDA
3. Как да приемате KAYFANDA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KAYFANDA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява KAYFANDA и за какво се използва

#### Какво представлява KAYFANDA

KAYFANDA съдържа активното вещество одевиксибат. Това лекарство помага за отстраняването на жлъчни киселини, които се намират в жлъчния сок, който се произвежда в черния дроб и помага за разграждането на мазнините в червата. След като подпомогнат храносмилането, жлъчните киселини се поемат от червата и се връщат обратно в черния дроб.

#### За какво се използва KAYFANDA

KAYFANDA се използва за лечение на сърбеж, причинен от натрупване на жлъчни киселини при пациенти на възраст 6 месеца или повече, които имат синдром на Алажил (ALGS).

ALGS е рядко генетично заболяване, което може да засегне много различни части на тялото, включително черния дроб, сърцето, очите, лицето, скелета, кръвоносните съдове и бъбреците. Пациентите с този синдром имат намален жлъчен поток, което води до натрупване на жлъчни киселини в кръвта и в черния дроб (холестаза), влошаващо се с времето и често придружено с тежък сърбеж.

#### Как действа KAYFANDA (одевиксибат)

Активното вещество в Kayfanda, одевиксибат, намалява усвояването на жлъчните киселини от червата. Това им позволява да излязат от организма с изпражненията и предотвратява натрупването им в черния дроб. По този начин одевиксибат намалява количеството на жлъчните киселини, които се намират в кръвта.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KAYFANDA**

### **Не приемайте KAYFANDA**

- ако сте алергични към одевиксибат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете KAYFANDA, ако имате:

- сериозно намалена чернодробна функция
- намалена стомашна или чревна функция или намален поток на жлъчни киселини между черния дроб, жлъчния мехур и тънкото черво, дължащ се на лекарства, хирургически процедури или заболявания, различни от ALGS. Възможно е те да намалят действието на одевиксибат.

Говорете с Вашия лекар, ако развиете диария, докато приемате KAYFANDA. Ако имате диария, пийте достатъчно течности, за да се предотврати обезводняване.

По време на лечението с KAYFANDA, могат да се наблюдават повишени нива на чернодробните ензими при изследване на чернодробните функционални показатели. Преди и по време на лечение с KAYFANDA Вашият лекар ще направи оценка на чернодробната Ви функция. Вашият лекар може да препоръча по-често наблюдение, ако имате повишени резултати от изследвания на чернодробни функционални показатели.

Преди и по време на лечението Вашият лекар може също да провери нивата на витамин А, D и Е в кръвта Ви и Вашия INR (международно нормализирано съотношение, което измерва риска от кървене).

### **Деца**

KAYFANDA не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца, тъй като не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

### **Други лекарства и KAYFANDA**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Лечението с одевиксибат може да повлияе на абсорбцията на мастноразтворими витамини като витамин А, D и Е.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Употребата на KAYFANDA не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват метод за предпазване от бременност.

Не е известно дали одевиксибат може да премине в кърмата и да засегне бебето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да не провеждате лечение с одевиксибат, като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от одевиксибат за майката.

### **Шофиране и работа с машини**

KAYFANDA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

### **3. Как да приемате KAYFANDA**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на прогресиращи чернодробни заболявания с намален жлъчен поток.

#### **Какво количество KAYFANDA трябва да приемате**

- Дозата одевиксibat зависи от Вашето тегло. Вашият лекар ще определи правилното количеството и вида на капсулите, които ще приемате
- Препоръчителната доза е 120 микрограма одевиксibat на килограм телесно тегло веднъж дневно (до максимална дневна доза 7 200 микрограма веднъж дневно). Вашият лекар може да препоръча намаляване на дозата до 40 микрограма одевиксibat на килограм телесно тегло веднъж дневно, ако имате диария, която продължава  $\geq 3$  дни, счита се за тежка или изисква интравенозна хидратация.

Ако лекарството не подобрява състоянието Ви след 6 месеца непрекъснато ежедневнo лечение, Вашият лекар ще препоръча алтернативно лечение.

#### **Как да използвате KAYFANDA**

Приемайте капсулите веднъж дневно сутрин със или без храна.

Всички капсули могат да се поглъщат цели с чаша вода или да се отворят и поръсят върху храна или в подходяща за възрастта течност (напр. кърма, адаптирано мляко за кърмачета или вода).

По-големите капсули от 200 и 600 микрограма са предназначени да се отворят и поръсят върху храна или подходяща за възрастта течност, но могат да се поглъщат и цели.

По-малките капсули от 400 микрограма и 1 200 микрограма са предназначени за поглъщане цели, но могат да се отворят и поръсят върху храна или подходяща за възрастта течност.

Подробни указания за това как да отворите капсулите и да поръсите съдържанието им върху храна или в течност може да се намерят в края на тази листовка.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза KAYFANDA**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте приели твърде голямо количество KAYFANDA.

Възможните симптоми на предозиране са диария, стомашни проблеми и проблеми с червата.

#### **Ако сте пропуснали да приемете KAYFANDA**

Ако сте пропуснали да приемете KAYFANDA, вземете забравената доза възможно най-скоро, но не приемайте повече от една доза на ден.

#### **Ако сте спрели приема на KAYFANDA**

Не трябва да спирате приема на KAYFANDA, без най-напред да говорите с Вашия лекар

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции могат да настъпят със следната честота:

**много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- коремна болка

**чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане
- уголемен черен дроб

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате KAYFANDA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

##### Какво съдържа KAYFANDA

- Активно вещество: одевиксibat.  
Всяка твърда капсула KAYFANDA от 200 микрограма съдържа 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).  
Всяка твърда капсула KAYFANDA от 400 микрограма съдържа 400 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).  
Всяка твърда капсула KAYFANDA от 600 микрограма съдържа 600 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).  
Всяка твърда капсула KAYFANDA от 1 200 микрограма съдържа 1 200 микрограма одевиксibat (като сесквихидрат).

- Другите съставки са:
- Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза, хипромелоза

#### Състав на капсулата

*KAYFANDA 200 микрограма и 600 микрограма твърди капсули*

Хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172)

*KAYFANDA 400 микрограма и 1 200 микрограма твърди капсули*

Хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172)

#### Печатно мастило

Шеллак, пропиленгликол, черен железен оксид (E172)

### **Как изглежда KAYFANDA и какво съдържа опаковката**

KAYFANDA 200 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 0 (21,7 mm x 7,64 mm) с непрозрачно капаче с цвят слонова кост и бяло непрозрачно тяло; с надпис „A200“, отпечатан с черно мастило.

KAYFANDA 400 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 3 (15,9 mm x 5,82 mm) с оранжево непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло; с надпис „A400“, отпечатан с черно мастило.

KAYFANDA 600 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 0 (21,7 mm x 7,64 mm) с непрозрачни капаче и тяло, с цвят слонова кост; с надпис „A600“, отпечатан с черно мастило.

KAYFANDA 1 200 микрограма твърди капсули:

Капсули размер 3 (15,9 mm x 5,82 mm) с оранжеви непрозрачни капаче и тяло; с надпис „A1200“, отпечатан с черно мастило.

KAYFANDA твърди капсули са опаковани в пластмасова бутилка (бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE)) със защитена от отваряне, защитена от деца капачка от полипропилен. Вид опаковка: 30 твърди капсули.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Франция

### **Производител**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Обединено кралство (Северна Ирландия)

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/  
Luxembourg**

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

**Italia**

Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

**България**

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

**Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: + 371 67622233

**Česká republika**

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

**Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel: +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**

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

**Magyarország**

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

**Polska**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 984 3324

**Portugal**

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

**España**

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

**România**

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

**France**

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

**Slovenija**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenská republika**

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

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на тези болести до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

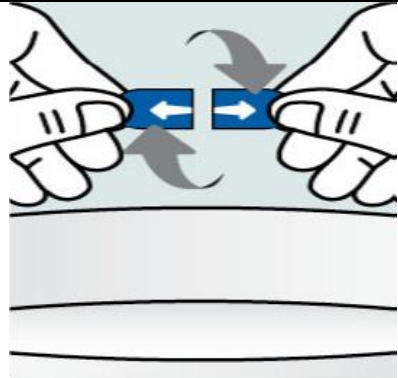
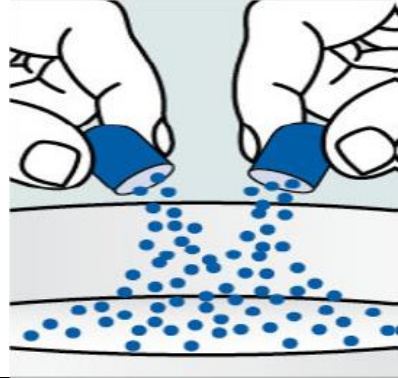
### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Указания

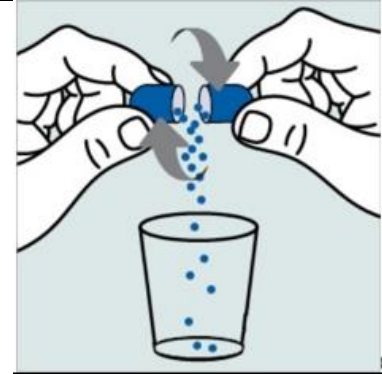
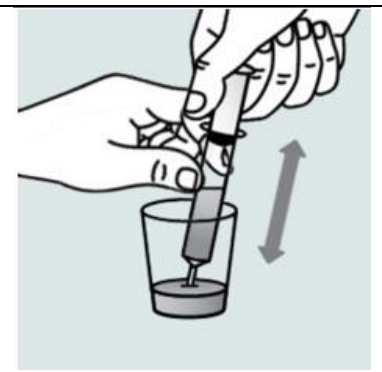
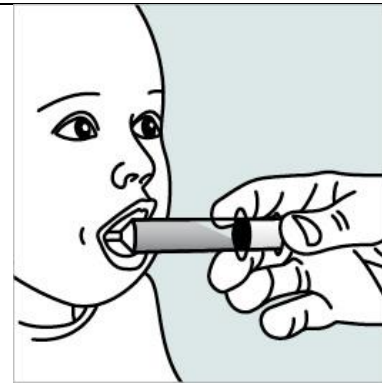
### Указания за отваряне на капсулите и поръсване на съдържанието върху храна

Стъпка 1. Поставете малко количество мека храна в купа (2 супени лъжици/30 ml кисело мляко, пюре от ябълки, пюре от банани или моркови, пудинг с вкус на шоколад, мляко с ориз или овесена каша). Храната трябва да е със стайна температура или по-студена.

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                    | <p>Стъпка 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Хванете капсулата хоризонтално в двата края и завъртете в противоположни посоки.</li></ul>                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                   | <p>Стъпка 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Издърпайте настрани, за да изсипете съдържанието в купата с мека храна.</li><li>• Внимателно изтръскайте капсулата, за да е сигурно, че са изсипани всички пелети.</li><li>• Повторете предишната стъпка, ако дозата изисква повече от една капсула.</li></ul> |
|                                                                                                                                                                  | <p>Стъпка 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Смесете внимателно съдържанието на капсулата с меката храна.</li></ul>                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Приложете цялата доза веднага след смесването. Сместа да не се съхранява за употреба по-късно.</li><li>• Изпийте чаша вода след приемането на дозата.</li><li>• Изхвърлете всички празни капсули.</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Указания за отваряне на капсулите и поръсване на съдържанието в подходяща за възрастта течност

Свържете се с Вашия фармацевт, ако нямате подходяща спринцовка за перорални форми за приложение в домашни условия.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Стъпка 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хванете капсулата хоризонтално в двата края и завъртете в противоположни посоки.</li> <li>• Издърпайте настрани и изсипете съдържанието в малка чашка (стъклена или друга). Пелетите няма да преминат през отвора на бутилки или неразливащи се чаши.</li> <li>• Внимателно изтръскайте капсулите, за да е сигурно, че са изсипани всички пелети. Повторете това, ако дозата изисква повече от една капсула.</li> </ul>       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Добавете 1 чаена лъжичка (5 ml) подходяща за възрастта течност (кърма, адаптирано мляко за кърмачета или вода).</li> <li>• Оставете пелетите в течността за приблизително 5 минути, за да могат да се овлажнят напълно (пелетите няма да се разтворят).</li> </ul>                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Стъпка 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• След 5 минути поставете върха на спринцовката за перорални форми изцяло в смесителната чашка.</li> <li>• Издърпайте бавно буталото на спринцовката, за да изтеглите сместа от течност/пелети в спринцовката. Внимателно натисне буталото отново, за да върнете сместа от течност/пелети обратно в смесителната чашка. Направете това 2 до 3 пъти, за да е сигурно, че пелетите са смесени напълно с течността.</li> </ul>     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Стъпка 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изтеглете цялото съдържание в спринцовката за перорални форми, като издърпате буталото.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Стъпка 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поставете върха на спринцовката за перорални форма в предната част на устата на детето, между езика и вътрешната страна на бузата, и след това внимателно да натисне буталото, за да изпръскате сместа от течност/пелети между езика и вътрешната страна на бузата на детето Ви. Не изпръсквайте сместа от течност/пелети в задната част на гърлото на детето, защото това може да причини запушване или задавяне.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако остане смес от пелети/течност в смесителната чашка, повторяйте Стъпка 3 и Стъпка 4, докато цялата доза бъде приложена.</li> <li>• Дайте цялата доза веднага след смесване. Не съхранявайте сместа от течност/пелети за употреба по-късно.</li> <li>• Дайте кърма, адаптирано мляко или друга подходяща течност за пиене след дозата.</li> <li>• Изхвърлете празните капсули.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |