

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

KAYFANDA 200 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 400 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 600 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 1 200 mikrogramů tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

KAYFANDA 200 µg tvrdé tobolky

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

KAYFANDA 400 µg tvrdé tobolky

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

KAYFANDA 600 µg tvrdé tobolky

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

KAYFANDA 1 200 µg tvrdé tobolky

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

KAYFANDA 200 µg tvrdé tobolky

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

KAYFANDA 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.

KAYFANDA 600 µg tvrdé tobolky

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

KAYFANDA 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 KAYFANDA je indikován k léčbě cholestatického pruritu u Alagillova syndromu (ALGS) u pacientů ve věku 6 měsíců a starších (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a sledována lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou ALGS.

Dávkování

Doporučená dávka odevixibátu je 120 µg/kg podávaných perorálně jednou denně v ranních hodinách. Odevixibát je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tabulka 1 uvádí 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 1: Počet tobolek odevixibátu potřebných k dosažení nominální dávky 120 µg/kg/den

Tělesná hmotnost (v kg)	Celková dávka v µg	Počet tobolek o síle 600 µg		Počet tobolek o síle 1 200 µg
4 až < 7,5	600	1	nebo	nelze aplikovat (N/A)
7,5 až < 12,5	1 200	2	nebo	1
12,5 až < 17,5	1 800	3	nebo	N/A
17,5 až < 25,5	2 400	4	nebo	2
25,5 až < 35,5	3 600	6	nebo	3
35,5 až < 45,5	4 800	8	nebo	4
45,5 až < 55,5	6 000	10	nebo	5
≥ 55,5	7 200	12	nebo	6

Tučně uvedené síly/počty tobolek jsou doporučovány na základě předpokládané jednoduchosti podávání. Pokud je to nutné, lze k dosažení nominální dávky kombinovat tobolky kterékoli ze 4 sil podle potřeby.

Snížení dávky

Pokud se při absenci jiných příčin vyskytnou problémy se snášenlivostí (průjem trvající ≥ 3 dny, který je považovaný za těžký nebo vyžaduje i.v. hydrataci (viz bod 4.4)), lze zvážit snížení dávky na 40 µg/kg/den. Po stabilizaci problémů se snášenlivostí se má dávka zvýšit na 120 µg/kg/den.

Tabulka 2 uvádí sílu a počet tobolek, které je na základě tělesné hmotnosti potřeba denně podávat za účelem dosažení dávky přibližně 40 µg/kg/den.

Tabulka 2: Počet tobolek odevixibátu potřebných k dosažení nominální dávky 40 µg/kg/den

Tělesná hmotnost (v kg)	Celková dávka v µg	Počet tobolek o síle 200 µg		Počet tobolek o síle 400 µg
4 až < 7,5	200	1	nebo	N/A
7,5 až < 12,5	400	2	nebo	1
12,5 až < 17,5	600	3	nebo	N/A
17,5 až < 25,5	800	4	nebo	2
25,5 až < 35,5	1 200	6	nebo	3
35,5 až < 45,5	1 600	8	nebo	4
45,5 až < 55,5	2 000	10	nebo	5
≥ 55,5	2 400	12	nebo	6

Tučně uvedené síly/počty tobolek jsou doporučovány na základě předpokládané jednoduchosti podávání. Pokud je to nutné, lze k dosažení nominální dávky kombinovat tobolky kterékoli ze 4 sil podle potřeby.

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 více než jednu dávku denně.

Porucha funkce ledvin

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

Pro použití odevixibátu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním onemocněním ledvin (ESRD) vyžadujících hemodialýzu nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k zanedbatelné renální exkreci však není u těchto pacientů nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nebyl odevixibát dostatečně studován. Vzhledem k minimální absorpci se nevyžaduje úprava dávky. Doporučuje se však pečlivé sledování pacientů v konečném stadiu onemocnění jater nebo s progresí do dekompenzace (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek KAYFANDA 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 v celku.

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

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

Podávání v kašovitých pokrmech

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

- Do misky dejte malé množství (30 ml/2 polévkové lžíce) 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 opakujte.
- Obsah tobolky lžící lehce vmíchejte do kašovitého pokrmu.
- Bezprostředně po smísení celou dávku podejte. Směs neuchovávejte na pozdější použití.
- Po užití dávky vypijte sklenici vody.
- Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.

Podávání v tekutině (nutné použití stříkačky pro perorální podání)

Pokud se mají tobolky otevřít a vysypat do tekutiny, pacientovi/pečovateli 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 hrnečku. Na tobolku je potřeba jemně poklepat, a tak zajistit vysypání všech částic.
- Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok opakujte.
- Přidejte 1 kávovou lžičku (5 ml) tekutiny odpovídající věku pacienta (například mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo vodu). Ponechte 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 hrnečku. 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 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 hrnečku nějaká směs částic a tekutiny zbyla, opakujte předchozí krok, dokud nepodáte celou dávku. Směs neuchovávejte na pozdější použití.
- Po podání 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

Enterohepatální oběh

Mechanismus účinku odevixibátu vyžaduje, aby byl zachován enterohepatální oběh žlučových kyselin a transport solí žlučových kyselin do žlučových kanálků. Choroby, léčiva či chirurgické výkony, které narušují buď gastrointestinální motilitu, nebo enterohepatální oběh žlučových kyselin včetně transportu solí žlučových kyselin do žlučových kanálků, mají potenciál účinnost odevixibátu snižovat.

Průjem

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). Při přetrvávajícím průjmu může být nutné přerušení nebo ukončení léčby.

Sledování funkce jater

U pacientů, kteří dostávali odevixibát, bylo pozorováno zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu (viz bod 4.8). Před zahájením a během léčby odevixibátem se mají sledovat jaterní funkční testy.

U pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních funkčních testů a s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) se doporučuje zvážit častější sledování.

Absorpce vitaminů rozpustných v tucích

U všech pacientů se před zahájením užívání odevixibátu doporučuje posouzení hladin vitaminů rozpustných v tucích (*fat-soluble vitamin*, FSV) (vitaminů A, D, E) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR), se sledováním dle standardní klinické praxe. Pokud je diagnostikován nedostatek FSV, má být předepsána suplementační léčba.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vitaminy rozpustné v tucích

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

Interakce zprostředkované transportéry

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 %. Toto zvýšení není považováno za klinicky významné. *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.

Kyselina ursodeoxycholová a rifampicin

Studie interakcí s UDCA a rifampicinem nebyly provedeny.

Lipofilní léčivé přípravky

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 užívání 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.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. 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 odevixibátem používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

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

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 odevixibátu.

Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné 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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů s ALGS léčených odevixibátem v klinických studiích byl průjem (36,5 %). Dalšími hlášenými nežádoucími účinky byly bolest břicha (17,3 %), mírné až střední zvýšení jaterních funkčních testů (kombinovaná incidence 17,3 %) a snížení hladin vitamínu D (13,5 %) a E (9,6 %) a zvracení (5,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky zjištěné u pacientů s ALGS

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle tříd orgánových systémů a podle skupin frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány podle následující konvence: 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 hlášených u pacientů s ALGS

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem, bolest břicha ^a ,
	Časté	zvracení*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	hepatomegalie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy*, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy*, zvýšená hladina bilirubinu v krvi*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	deficit vitamínu D*
	Časté	deficit vitamínu E*

^a Zahrnuje bolest horní poloviny břicha.

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku byl průjem, většinou mírné až střední intenzity a nezávažný. Několik pacientů vyžadovalo přerušení léčby a rehydrataci kvůli průjmu (viz bod 4.4). Dalšími gastrointestinálními nežádoucími účinky byla hlášení bolesti břicha a zvracení, mírné až střední intenzity, s omezeným trváním ve většině případů.

Poruchy jater a žlučových cest

Nejčastějšími jaterními nežádoucími účinky bylo zvýšení hladin bilirubinu, ALT, AST a GGT v krvi. Většina těchto odchylek byla mírná a nebyla závažná, a zvýšení nenaznačovalo poškození jater vyvolané léky. Zvýšení hladin jaterních enzymů a bilirubinu bylo pozorováno v důsledku základní jaterní patofyziologie ALGS, proto se doporučuje sledování jaterních funkčních testů (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy

Vzhledem ke sníženému uvolňování žlučových kyselin do střeva a riziku malabsorpce je u dětských pacientů s ALGS s chronickou cholestázou riziko nedostatku vitaminů rozpustných v tucích, a to i při suplementaci (viz bod 4.4). Během dlouhodobé léčby odevixibátem bylo pozorováno snížení hladin vitaminů; většina těchto pacientů reagovala na vhodnou suplementaci vitaminů. Celkově jen několik pacientů trpělo deficiencí vitaminů rozpustných v tucích, která nereagovala na suplementaci. Tyto případy byly mírné intenzity a nevedly k přerušení léčby nebo vysazení odevixibátu.

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.

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

V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a dle potřeby se mají 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).

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 (PK).

Klinická účinnost

Účinnost odevixibátu u pacientů s ALGS byla hodnocena ve dvou klinických hodnoceních fáze 3. Studie A4250-012 (ASSERT) bylo 24týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované hodnocení provedené u 52 pacientů s potvrzenou diagnózou ALGS. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání odevixibátu v dávce 120 µg/kg/den nebo placebo a stratifikováni podle věku při randomizaci (< 10 let a ≥ 10 až < 18 let). Pacienti s hodnotou ALT > 10 × horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) nebo hodnotou celkového bilirubinu > 15 × ULN při screeningu byli z hodnocení ASSERT vyloučeni.

Pacienti, kteří dokončili studii ASSERT, byli způsobilí k zařazení do studie A4250-015 (ASSERT-EXT), otevřeného 72týdenního prodlouženého hodnocení. Výsledky studie ASSERT byly analyzovány a výsledky studií ASSERT a ASSERT-EXT byly sloučeny, což představuje 96 týdnů léčby u pacientů, kteří dokončili léčbu odevixibátem v obou studiích.

Primárním cílovým parametrem hodnocení ASSERT byla změna skóre závažnosti škrábání od výchozího stavu do 6. měsíce (týden 21 až 24), a to na základě nejhoršího skóre škrábání stanoveného pomocí škály výsledku hlášeného pozorovatelem (*observer-reported outcome*, ObsRO). Škrábání bylo hodnoceno jednou ráno a jednou večer pomocí 5bodové škály (0-4).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna hladiny žlučových kyselin v séru od výchozího stavu k průměrné hodnotě týdne 20 a 24. Dalšími sekundárními cílovými parametry byla změna spánkových parametrů (hodnocená pomocí 5bodové škály (0-4)), celková koncentrace cholesterolu a klinické hodnocení xantomů, a to v době od výchozího stavu do konce léčby.

Medián věku (rozmezí) pacientů v hodnocení ASSERT byl 5,45 (0,5 až 15,5) roku; 51,9 % jedinců bylo mužského pohlaví a 82,7 % bělochů. Z pacientů mělo 92,3 % mutaci Jagged canonical NOTCH ligand 1 (JAG1) a 7,7 % mutaci NOTCH2. Ve výchozím stavu bylo 98,1 % pacientů léčeno souběžně antipruriginózy, včetně UDCA (88,5 %). Celkem 51 (98,1 %) z 52 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce jater a 1 (1,9 %) pacient (skupina s placebem) měl těžkou poruchu funkce jater klasifikovanou jako třída C dle Childa a Pugh. Výchozí průměrná hodnota (směrodatná odchylka [SD]) odhadované rychlosti glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) byla 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Výchozí průměrná hodnota (SD) ALT, AST a celkového bilirubinu činila 173,7 (84,48) U/l, respektive 167,0 (83,22) U/l a 55,14 (47,911) µmol/l. Výchozí průměrné hodnoty (SD) skóre škrábání (rozmezí 0-4) a hladiny žlučových kyselin v séru byly u pacientů léčených odevixibátem (2,80 [0,520], respektive 237,4 [114,88] µmol/l) a u pacientů léčených placebem (3,01 [0,636], respektive 246,1 [120,53] µmol/l) podobné.

Tabulka 4 uvádí výsledky změny průměrného skóre škrábání od výchozího stavu do 6. měsíce (týden 21 až 24) vycházející z hodnocení ObsRO a výsledky změny hladiny žlučových kyselin v séru od výchozího stavu do průměrné hodnoty týdne 20 a 24.

Tabulka 4: Porovnání klíčových výsledků z hlediska účinnosti u odevixibátu oproti placebu za 24týdenní období léčby (ASSERT)

	Placebo (n = 17)	Odevixibát 120 µg/kg/den (n = 35)
Změna průměrného skóre škrábání^a od výchozího stavu do 6. měsíce léčby (týden 21 až 24)		
Průměrná hodnota LS (95% CI) ^b	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
Rozdíl průměrné hodnoty LS oproti placebu (95% CI) ^b		-0,88 (-1,44; -0,33)
Oboustranná p-hodnota ^b		0,0025
Změna koncentrace žlučových kyselin v séru (µmol/l) od výchozího stavu do průměrné hodnoty léčebného týdne 20 a 24		
Průměrná hodnota LS (95% CI) ^b	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
Rozdíl průměrné hodnoty LS oproti placebu (95% CI) ^b		-112,74 (-178,78; -46,69)
Oboustranná p-hodnota ^b		0,0012

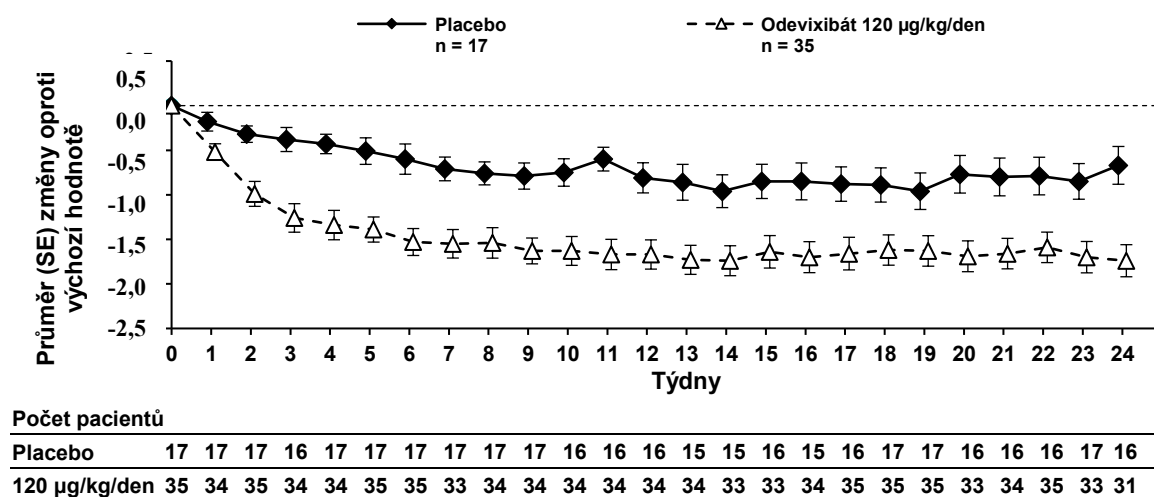
CI: interval spolehlivosti; LS Mean = metoda nejmenších čtverců

^a Na základě nástroje ObsRO, což je validovaná stupnice 0-4 vyplněná pečovateli (0 = žádný až 4 = velmi závažný), kde se ukázaly jako klinicky významné změny $\geq 1,0$.

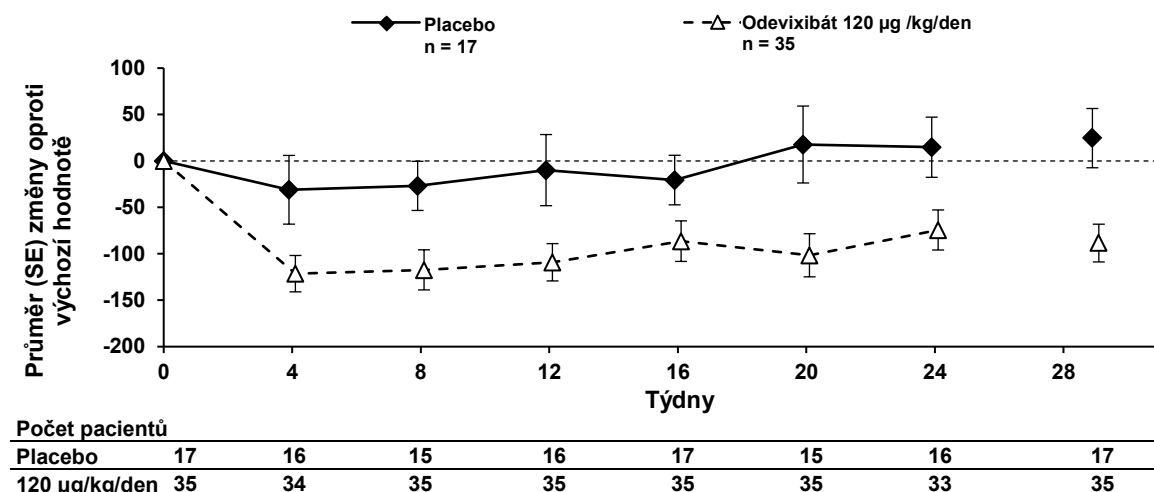
^b Analýzy vycházejí ze smíšeného modelu účinků pro opakovaná měření (*mixed-model effect repeated measures*, MMRM), přičemž výchozí skóre škrábání nebo výchozí koncentrace žlučových kyselin v séru (dle toho, co je pro cílový parametr relevantní) představují kovariáty a stratifikace dle věku ve výchozím stavu (< 10 , ≥ 10 let), přímý bilirubin ve výchozím stavu (pouze skóre škrábání), léčebná skupina, čas (měsíce/návštěvy) a interakce léčba-návštěva představují fixní efekty.

Obrázky 1 a 2 graficky zachycují průměrné změny směrodatné odchylky (SE) průměrného skóre škrábání pacientů v každé léčebné skupině od výchozího stavu každý týden, respektive průměrné změny hladiny žlučových kyselin v séru pacientů v každé léčebné skupině od výchozího stavu každý měsíc.

Obrázek 1: Průměrná ($\pm$ SE) změna skóre závažnosti pruritu (škrábání) proti výchozí hodnotě v čase (ASSERT)



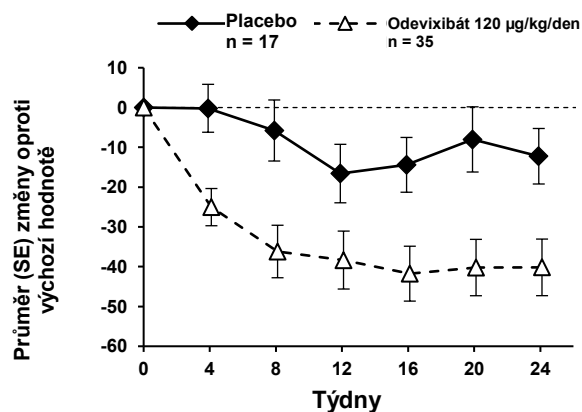
Obrázek 2: Průměrná ($\pm$ SE) změna koncentrace žlučových kyselin v séru ($\mu\text{mol/l}$) proti výchozí hodnotě v čase (ASSERT)



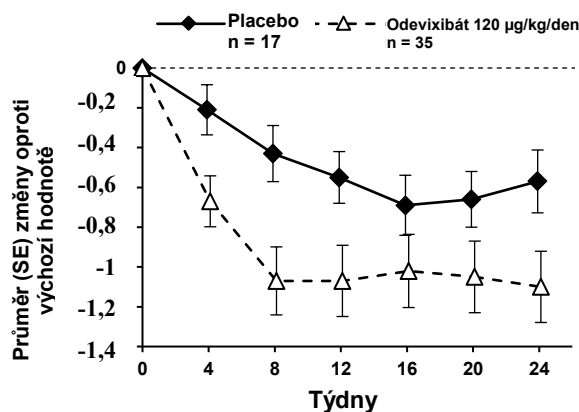
V souladu s výsledky zlepšení závažnosti pruritu (škrábání) vedla léčba odevixibátem ke zlepšení několika spánkových parametrů. Obrázek 3 graficky znázorňuje průměrné změny (SE) zlepšení dvou spánkových parametrů od výchozího stavu podle léčebné skupiny každý měsíc, včetně procentuálního podílu dnů, kdy byla potřebná pomoc s usínáním, a včetně skóre únavy přes den. Podobné výsledky byly v čase pozorovány u procentuálního podílu dnů, kdy dítě potřebovalo uklidnit, aby usnulo, a procentuálního podílu dnů, kdy dítě spalo s pečovatelem.

Obrázek 3: Průměrná ($\pm$ SE) změna spánkových parametrů od výchozího stavu v čase (ASSERT)

Procentuální podíl dnů s pomocí nutnou k usnutí



Skóre únavy



Celkem 44 (85 %) z 52 pacientů, kteří dostávali odevixibát ve studiích fáze 3, dokončilo 72týdenní léčebné období ve studii ASSERT-EXT. Medián délky trvání léčby odevixibátem u 52 pacientů ve sloučených studiích fáze 3 byl 99,79 týdnů a pohyboval se až do délky 2,5 roku. Celkem 45 (87 %) z 52 pacientů dostávalo odevixibát > 72 týdnů, přičemž 32 (64 %) dostávalo léčbu > 96 týdnů.

Pokračující léčba odevixibátem 120 $\mu\text{g/kg/den}$ v hodnocení ASSERT-EXT vedla k dalšímu zlepšení skóre pruritu, kdy průměrná změna (SD) oproti výchozí hodnotě pro sloučenou populaci v týdnech 69 - 72 ($n = 43$) byla -1,95 (0,838). Z toho u 31 pacientů, kteří dostávali odevixibát v obou studiích fáze 3 a u nichž byla k dispozici data pro analýzu, bylo pozorováno pokračující zlepšení do 93. až 96.

týdne s průměrnou změnou (SD) oproti výchozí hodnotě -2,18 (0,876). Snížení hladin žlučových kyselin v séru se udrželo v 72. týdnu, kdy průměrná změna od výchozí hodnoty byla -119,4 $\mu\text{mol/l}$ (-48,8 $\mu\text{g/ml}$; $n = 44$). Z toho u 30 pacientů, kteří dostávali odevixibát v obou studiích fáze 3 a u nichž byla k dispozici data pro analýzu v 96. týdnu, byla změna hladin žlučových kyselin v séru oproti výchozí hodnotě -123,9 $\mu\text{mol/l}$ (-50,6 $\mu\text{g/ml}$). Zlepšení parametrů spánku, hladiny cholesterolu v séru a xantomů se udrželo i během dlouhodobé léčby.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, 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; data o absolutní biologické dostupnosti u člověka nejsou k dispozici a odhadovaná relativní biologická dostupnost je $< 1 \%$. Vrcholové koncentrace odevixibátu v plazmě (C_{max}) bylo dosaženo za 1 až 5 hodin. Pozorované hodnoty expozice u pediatrických pacientů (věk 0,756 až 17,1 roku, tělesná hmotnost 5,6 až 58 kg) jsou omezeny na minimální hodnoty; u dávky 120 $\mu\text{g/kg/den}$ byly minimální hodnoty pod limitem detekce u 40 % vzorků pacientů s ALGS. Průměrné hodnoty C_{max} u pediatrické populace pacientů s ALGS pro dávku 120 $\mu\text{g/kg/den}$ byly 1,13 ng/ml a průměrná hodnota AUC byla 13,2 ng $\times$ h/ml. Při podávání ve formě jedné dávky denně nebyla pozorována žádná kumulace 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/farmakodynamického (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. Předpokládá se, že průměrný distribuční objem (V/F) u pacientů s ALGS bude 1 160 l. Geometrický průměr V/F upravený na tělesnou hmotnost pro ALGS je 57,9 l/kg.

Biotransformace

Odevixibát se u člověka 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.

Předpokládaná průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) u pacientů s ALGS je 212 l/h a průměrný poločas přibližně 4,75 hodiny. Geometrický průměr Cl/F upravený na tělesnou hmotnost pro ALGS je 10,5 l/h/kg

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 účinku 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 $\mu\text{g/kg/den}$ a PD parametry 7 α -hydroxy-4 cholesten-3-on (C4) a fibroblastový růstový faktor 19 (FGF19).

Zvláštní skupiny pacientů

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

Porucha funkce jater

U všech pacientů s ALGS se projevuje určitý stupeň poruchy funkce jater z důvodu tohoto onemocnění. Na základě populační PK analýzy vykazovali pacienti s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) oproti jiným subjektům s normální jaterní funkcí srovnatelné farmakokinetické parametry. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) vykazovali ve srovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce jater nebo s jedinci bez poruchy funkce jater o 77 % nižší Cl/F a expozice odevixibátu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 4 až 9násobně vyšší. Plazmatická AUC při dávce 120 $\mu\text{g/kg/den}$ se u pacientů s poruchou funkce jater třídy A dle Childa a Pugh pohybovala od 1,52 do 10,4 $\text{ng} \times \text{h/ml}$ a u pacientů s poruchou funkce jater třídy B dle Childa a Pugh od 5,50 do 74,5 $\text{ng} \times \text{h/ml}$. Ačkoli byly u pacientů s poruchou funkce jater třídy B dle Childa a Pugh hodnoty Cl/F nižší a hodnoty V/F vyšší než u jiných subjektů, kumulace odevixibátu nebyla pozorována a bezpečnostní profil byl mezi skupinami pacientů srovnatelný. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Od pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou údaje k dispozici, ale očekává 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 karcinomu prsu (BCRP), transportéry organických aniontů (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportér organických kationtů (OCT2), transportéry mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE1 nebo MATE2-K).

Odevixibát je substrátem gastrointestinálního efluxního transportéru P-gp, není však 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, byly následující:

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 $\geq 1,6$ 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 0,5násobku předpokládané dávky).

Počínaje expozicí, která byla 0,5násobkem 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 schopnost, 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 tobolek

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza

Tobolka

KAYFANDA 200 µg a 600 µg tvrdé tobolek
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

KAYFANDA 400 µg a 1 200 µg tvrdé tobolek
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 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 dětským bezpečnostním uzávěrem s garancí neporušenosti obalu.

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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2024

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 významného 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	Termíny splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné dále prozkoumat dlouhodobou bezpečnost odevixibátu při léčbě cholestatického pruritu u Alagillova syndromu (ALGS) u pacientů ve věku 6 měsíců nebo starších, provede držitel rozhodnutí o registraci studii založenou na údajích z registru onemocnění týkajících se pacientů s Alagillovým syndromem (ALGS) ve věku 6 měsíců nebo starších a předloží její výsledky.	Roční průběžné zprávy je třeba předkládat společně s každoročním vyhodnocením.
Aby bylo zajištěno odpovídající sledování bezpečnosti a účinnosti odevixibátu při léčbě cholestatického pruritu u Alagillova syndromu u pacientů ve věku 6 měsíců nebo starších, bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat každoroční aktualizace o jakýchkoli nových informacích týkajících se bezpečnosti a účinnosti odevixibátu.	Ročně (v rámci každoročního vyhodnocení)

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**

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

kayfanda 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**

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/001

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**

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

kayfanda 400 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/002

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 600 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

kayfanda 600 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/003

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 1 200 MIKROGRAMŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

kayfanda 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

KAYFANDA 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
70 rue Balard
75015 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1854/004

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

KAYFANDA 200 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 400 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 600 mikrogramů tvrdé tobolky
KAYFANDA 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 KAYFANDA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KAYFANDA užívat
3. Jak se přípravek KAYFANDA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KAYFANDA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek KAYFANDA a k čemu se používá

Co je přípravek KAYFANDA

Přípravek KAYFANDA obsahuje léčivou látku odevixibát. Tento lék pomáhá odstranit z těla žlučové kyseliny, které se nacházejí v trávicí tekutině zvané žluč, která je vytvářena játry a pomáhá ve střevech trávit tuky. Poté, co pomohou s trávením, jsou žlučové kyseliny vychytány ze střeva a přesunuty zpět do jater.

K čemu se přípravek KAYFANDA používá

Přípravek KAYFANDA se používá k léčbě svědění způsobeného hromaděním žluči u pacientů ve věku 6 měsíců a starších, kteří mají Alagillův syndrom (ALGS).

ALGS je vzácné genetické onemocnění, které může zasáhnout řadu různých částí těla, mimo jiné játra, srdce, oči, obličej, kostru, krevní cévy a ledviny. Pacienti s tímto syndromem mají snížený průtok žluči, což vede ke hromadění žlučových kyselin v krvi a v játrech (cholestáze). To se v průběhu času zhoršuje a je často doprovázeno silným svěděním.

Jak přípravek KAYFANDA (odevixibát) působí

Léčivá látka v přípravku Kayfanda, odevixibát, snižuje vychytávání žlučových kyselin ze střeva. To jim umožňuje odcházet z těla stolicí a zabraňuje jejich hromadění v játrech. Tím odevixibát snižuje množství žlučových kyselin, které jsou přítomny v krvi.

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

Neužívejte přípravek KAYFANDA

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku KAYFANDA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte:

- závažně sníženou funkci jater,
- sníženou funkci žaludku či střeva či snížený průtok žlučových kyselin mezi játry, žlučníkem a tenkým střevem z důvodu užívání léčivých přípravků, operačních výkonů nebo jiných onemocnění než ALGS. To může snižovat účinek odevixibátu.

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během užívání přípravku KAYFANDA vyvine průjem. Jestliže máte průjem, pijte dostatečné množství tekutin, abyste zabránili dehydrataci.

Během léčby přípravkem KAYFANDA se mohou objevit zvýšené hladiny jaterních enzymů při jaterních funkčních testech. Před léčbou a během léčby přípravkem KAYFANDA lékař zkontroluje funkci jater. Pokud máte zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů, lékař Vám může doporučit častější kontroly.

Lékař Vám může před léčbou a během ní kontrolovat hladiny vitaminů A, D a E v krvi a INR (hodnotu srážlivosti krve, kterou se hodnotí riziko krvácení).

Děti

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

Další léčivé přípravky a přípravek KAYFANDA

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.

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.

Užívání přípravku KAYFANDA se nedoporučuje v těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci.

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 odevixibát, a to na základě zvážení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti odevixibátu pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek KAYFANDA 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 postupujícího onemocnění jater se sníženým odtokem žluči.

Kolik přípravku KAYFANDA máte užívat

- Dávka odevixibátu se určuje na základě tělesné hmotnosti. Lékař určí správné množství a sílu tobolek, které budete užívat.
- Doporučená dávka je 120 mikrogramů odevixibátu na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně (až do maximální dávky 7 200 mikrogramů jednou denně). Lékař může doporučit snížení dávky na 40 mikrogramů odevixibátu na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně, jestliže máte průjem, který trvá ≥ 3 dny, je považovaný za těžký, nebo vyžaduje doplnění tekutin intravenózně (do žíly).

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

Jak se KAYFANDA užívá

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

Tobolky můžete buď spolknout v celku 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 v celku.

Menší tobolky o obsahu 400 mikrogramů a 1 200 mikrogramů jsou určeny k polykání v celku, 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.

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

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

Možné příznaky předávkování zahrnují průjem a žaludeční a střevní obtíže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek KAYFANDA

Pokud vynecháte dávku přípravku KAYFANDA, vezměte si zapomenutou dávku co nejdříve, ale neužívejte více než jednu dávku denně.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek KAYFANDA

Nepřestávejte užívat přípravek KAYFANDA, 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)

- průjem
- bolest břicha

časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení
- zvětšená játra

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 KAYFANDA 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 KAYFANDA obsahuje

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

Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolek

Mikrokryсталická celulóza, hypromelóza

Tobolka

KAYFANDA 200 mikrogramů a 600 mikrogramů tvrdé tobolek
Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172)

KAYFANDA 400 mikrogramů a 1 200 mikrogramů tvrdé tobolek
Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Šelak, propylenglykol, černý oxid železitý (E 172)

Jak přípravek KAYFANDA vypadá a co obsahuje toto balení

KAYFANDA 200 mikrogramů tvrdé tobolek:

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

KAYFANDA 400 mikrogramů tvrdé tobolek:

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

KAYFANDA 600 mikrogramů tvrdé tobolek:

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

KAYFANDA 1 200 mikrogramů tvrdé tobolek:

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

Tvrdé tobolek přípravku KAYFANDA jsou baleny v plastové lahvičce (lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE)) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s garancí neporušení obalu. Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
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
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

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.

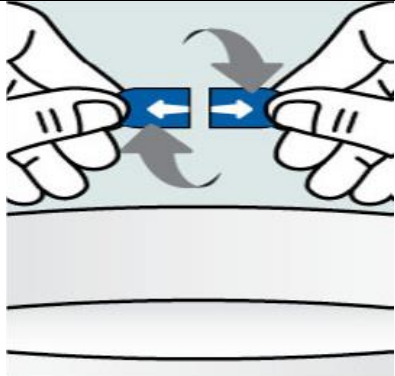
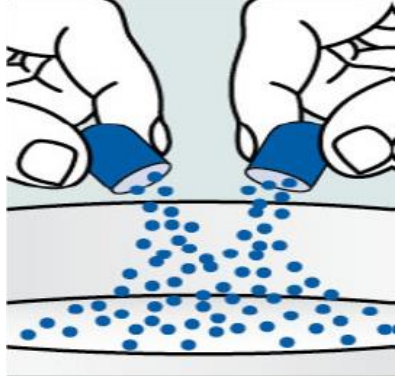
Další zdroje informací

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

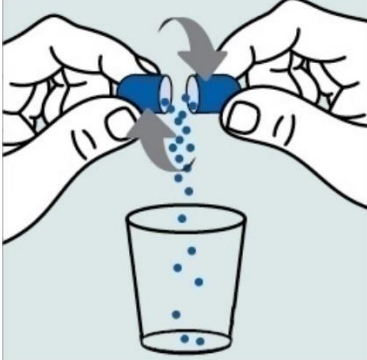
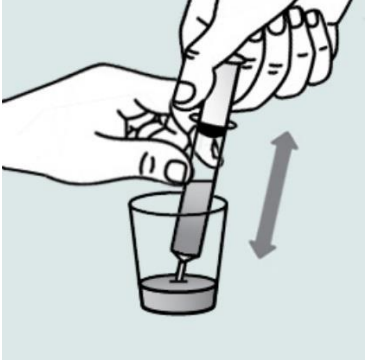
Návod k použití

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.

	Krok 2: • Tobolku ve vodorovné poloze uchopte za oba konce a otočte oběma částmi v opačném směru.
	Krok 3: • Části tobolek 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 opakujte.
	Krok 4: • Obsah tobolek lehce vmíchejte do kašovitého pokrmu.
• Celou dávku užijte bezprostředně po smísení. Směs neuchovávejte na pozdější použití. • Po užití dávky vypijte sklenici vody. • Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.	

Pokyny ohledně otevření tobolek a vyprázdnění jejich obsahu do tekutiny odpovídající věku pacienta:
 Pokud doma nemáte vhodnou stříkačku pro perorální podání (podání ústy), zeptejte se v lékárně.

	Krok 1: • 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 hrnečku nebo skleničky. Částice neprojdou otvorem kojenecké lahvičky ani hrnečku s pítkem. • Na tobolku jemně poklepejte, čímž zajistíte vysypání všech částic. Pokud dávka vyžaduje více než jednu tobolku, předchozí krok opakujte.
	• Přidejte 1 kávovou lžičku (5 ml) tekutiny odpovídající věku pacienta (například mateřské mléko, náhradní kojenecká výživa nebo voda). • Ponechte částice v tekutině po dobu přibližně 5 minut, aby se jí důkladně navlhčily (částice se v tekutině nerozpustí).
	Krok 2: • Po 5 minutách zcela ponořte hrot stříkačky pro perorální podání do hrnečku. • 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.
	Krok 3: • Zatáhněte za píst na konci stříkačky pro perorální podání a veškerý obsah hrnečku do ní natáhněte.
	Krok 4: • 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 hrnečku nějaká směs částic a tekutiny zbyla, opakujte krok 3 a krok 4, dokud nepodáte celou dávku. • Celou dávku podejte bezprostředně po smísení. Směs tekutiny a částic neuchovávejte na pozdější použití. • Po podání dávky podejte mateřské mléko, náhradní kojeneckou výživu nebo jinou tekutinu odpovídající věku pacienta. • Prázdné obaly tobolek zlikvidujte.	