

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit  
KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit  
KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit  
KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaattiseskvihydraattia määrän, joka vastaa 200:aa mikrogrammaa odeviksibaattia.

### KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaattiseskvihydraattia määrän, joka vastaa 400:aa mikrogrammaa odeviksibaattia.

### KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaattiseskvihydraattia määrän, joka vastaa 600:aa mikrogrammaa odeviksibaattia.

### KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää odeviksibaattiseskvihydraattia määrän, joka vastaa 1 200:aa mikrogrammaa odeviksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

### KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton norsunluunvalkoinen ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A200”.

### KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton oranssi ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A400”.

### KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat norsunluunvalkoiset; mustalla musteella painettu merkintä ”A600”.

## KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat oranssit; mustalla musteella painettu merkintä ”A1200”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

KAYFANDA on tarkoitettu Alagillen oireyhtymään (ALGS) liittyvän kolestaattisen kutinan hoitoon vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

ALGS:n hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

##### Annostus

Odeviksibaatin suositeltu annos on 120 mikrog/kg suun kautta otettuna kerran vuorokaudessa aamuisin. Odeviksibaatti voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Taulukossa 1 esitetään painon perusteella päivittäin annettavien kapselien vahvuus ja lukumäärä, jotka vastaavat annostusta 120 mikrog/kg/vrk päivittäisen enimmäisannoksen ollessa 7 200 mikrogrammaa vuorokaudessa.

**Taulukko 1: Nimellisannokseen 120 mikrog/kg/vrk tarvittavien odeviksibaattikapseleiden lukumäärä**

Kehon paino (kg)	Kokonaisannos, mikrog	600 mikrogramman kapselien lukumäärä		1 200 mikrogramman kapselien lukumäärä
4 – < 7,5	600	<b>1</b>	tai	Ei sovelleta
7,5 – < 12,5	1 200	<b>2</b>	tai	1
12,5 – < 17,5	1 800	<b>3</b>	tai	Ei sovelleta
17,5 – < 25,5	2 400	<b>4</b>	tai	2
25,5 – < 35,5	3 600	<b>6</b>	tai	<b>3</b>
35,5 – < 45,5	4 800	<b>8</b>	tai	<b>4</b>
45,5 – < 55,5	6 000	<b>10</b>	tai	<b>5</b>
≥ 55,5	7 200	<b>12</b>	tai	<b>6</b>

**Lihavoitua** kapselivahvuutta/-määrää suositellaan annon ennakoitun helppouden perusteella. Mitä tahansa kapselivahvuuksia voidaan yhdistellä tarpeen mukaan nimellisannoksen saavuttamiseksi.

##### *Annoksen pienentäminen*

Annoksen pienentämistä tasolle 40 mikrog/kg/vrk voidaan harkita, jos potilaalla ilmenee siedettävyysoongelmia (ripulia, joka kestää ≥ 3 päivää, jota pidetään vaikea-asteisena tai joka edellyttää laskimoon annettavaa nesteytystä [ks. kohta 4.4]), joille ei löydy muuta syytä. Siedettävyysongelmien stabiloiduttua annos suurennetaan tasolle 120 mikrog/kg/vrk.

Taulukossa 2 esitetään painon perusteella päivittäin annettavien kapseleiden vahvuus ja lukumäärä, jotka vastaavat annostusta 40 mikrog/kg/vrk.

**Taulukko 2: Nimellisannokseen 40 mikrog/kg/vrk tarvittavien odeviksibaattikapselien lukumäärä**

<b>Kehon paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos, mikrog</b>	<b>200 mikrogramman kapselien lukumäärä</b>		<b>400 mikrogramman kapselien lukumäärä</b>
4 – < 7,5	200	<b>1</b>	tai	Ei sovelleta
7,5 – < 12,5	400	<b>2</b>	tai	1
12,5 – < 17,5	600	<b>3</b>	tai	Ei sovelleta
17,5 – < 25,5	800	<b>4</b>	tai	2
25,5 – < 35,5	1 200	<b>6</b>	tai	<b>3</b>
35,5 – < 45,5	1 600	<b>8</b>	tai	<b>4</b>
45,5 – < 55,5	2 000	<b>10</b>	tai	<b>5</b>
≥ 55,5	2 400	<b>12</b>	tai	<b>6</b>

**Lihavoitua** kapselivahvuutta/-määrää suositellaan annon ennakoidun helppouden perusteella. Mitä tahansa kapselivahvuuksia voidaan yhdistellä tarpeen mukaan nimellisannoksen saavuttamiseksi.

Vaihtoehtoista hoitoa on harkittava potilaille, joilla ei voida osoittaa hoidosta olleen hyötyä kuusi kuukautta kestäneen keskeyttämättömän päivittäisen odeviksibaattihoidon jälkeen.

#### *Väliin jääneet annokset*

Jos odeviksibaattiannos on jäänyt väliin, potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian ilman, että vuorokausiannos ylittyy.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja odeviksibaatin käytöstä potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, joka edellyttää hemodialyysihoitoa. Koska pitoisuudet plasmassa ovat hyvin pieniä ja poistuminen munuaisten kautta on lähes olematonta, annosta ei kuitenkaan ole tarpeen muuttaa näille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Odeviksibaattia ei ole tutkittu riittävästi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C). Imeytyminen on hyvin vähäistä, joten annosta ei ole tarpeen muuttaa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen maksasairaus tai joiden tauti on edennyt dekompensoituihin, on kuitenkin syytä seurata tarkkaan (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Odeviksibaatin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

KAYFANDA otetaan suun kautta. Otetaan aamuisin ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Suuremmat 200 ja 600 mikrogramman kapselit on tarkoitettu avattaviksi ja niiden sisältö siroteltavaksi ruokaan tai nesteeseen. Ne voidaan myös niellä kokonaisina.

Pienemmät 400 ja 1 200 mikrogramman kapselit on tarkoitettu nieltäviksi kokonaisina, mutta ne voidaan myös avata ja sirotella niiden sisältö ruokaan tai nesteeseen.

Jos kapseli on määrä niellä kokonaisena, potilasta on neuvottava ottamaan se aamulla vesilasillisen kanssa.

### Anto pehmeän ruoan kanssa

Jos kapseli on määrä avata ja sirotella pehmeään ruokaan, potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle annetaan seuraavat ohjeet:

- Laita kulhoon pieni määrä (30 ml / 2 ruokalusikallista) pehmeää ruokaa (jogurttia, omenasosetta, kaurapuuroa, banaanisosetta, porkkanasosetta, suklaavanukasta tai riisivanukasta). Ruoan on oltava huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää.
- Ota kiinni kapselin kummastakin päästä, kierrä vastakkaisiin suuntiin ja irrota osat toisistaan sekä tyhjennä kapselien sisältö pehmeää ruokaa sisältävään kulhoon. Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee pelleteistä kokonaan.
- Toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.
- Sekoita pelletit varovasti pehmeään ruokaan lusikalla.
- Ota koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.
- Juo lasi vettä annoksen ottamisen jälkeen.
- Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.

### Anto nesteiden kanssa (vaatii mittaruiskun käyttöä)

Jos kapseli on määrä avata ja sirotella nesteeseen, potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle annetaan seuraavat ohjeet:

- Ota kiinni kapselin kummastakin päästä, kierrä vastakkaisiin suuntiin ja irrota osat toisistaan sekä tyhjennä kapselien sisältö pieneen sekoitusastiaan. Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee pelleteistä kokonaan.
- Toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.
- Lisää 1 teelusikallinen (5 ml) iänmukaista nestettä (esimerkiksi rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai vettä). Jätä pelletit nesteeseen noin 5 minuutin ajaksi, jotta ne kastuvat kokonaan (pelletit eivät liukene).
- 5 minuutin kuluttua vie mittaruiskun kärki kokonaan sekoitusastiaan. Vedä nesteen ja pellettien seos ruiskuun vetämällä ruiskun mäntää hitaasti ylös. Ruiskuta nesteen ja pellettien seos takaisin sekoitusastiaan painamalla mäntä varovasti pohjaan. Toista tätä 2–3 kertaa, jotta pelletit sekoittuvat nesteeseen täysin (pelletit eivät liukene).
- Vedä kupin koko sisältö ruiskuun vetämällä ruiskun mäntää.
- Vie ruiskun kärki lapsen suun etuosaan kielen ja posken väliin ja ruiskuta sitten nesteen ja pellettien seos lapsen kielen ja posken väliin painamalla mäntää varovasti. Älä ruiskuta nesteen ja pellettien seosta lapsen nieluun, sillä se voi aiheuttaa yökkimistä tai tukehtumisen.
- Jos sekoitusastiaan jää pellettien ja nesteen seosta, toista edellistä vaihetta, kunnes koko annos on annettu. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.
- Anna lapselle annoksen jälkeen rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai muuta iänmukaista nestettä.
- Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Enterohepaattinen kierto

Odeviksibaatin vaikutusmekanismi edellyttää, että sappihappojen enterohepaattinen kierto ja sappisuolojen kuljetus ohuisiin sappitiehyisiin säilyy ennallaan. Gastrointestinaalista liikkuvuutta tai sappihappojen enterohepaattista kiertoa, mukaan lukien sappisuolojen kuljetus ohuisiin sappitiehyisiin, heikentävät sairaudet, lääkitys tai kirurgiset toimenpiteet voivat heikentää odeviksibaatin tehoa.

### Ripuli

Ripulin on ilmoitettu olevan yleinen haittavaikutus odeviksibaattia käytettäessä. Ripuli voi aiheuttaa kuivumista. Potilaita on seurattava säännöllisesti riittävän nesteytyksen varmistamiseksi ripulin ilmetessä (ks. kohta 4.8).

## Maksan seuranta

ASAT-arvojen (aspartaatti-aminotransferaasi), ALAT-arvojen (alaniini-aminotransferaasi) ja GGT-arvojen (gammaglutamyyli-aminotransferaasi) nousua on todettu odeviksibaattihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden tapahtumien kliinistä merkitystä ja pitkäaikaisvaikutusta ei toistaiseksi tunneta. Maksan toiminnan seuranta ja yksilöllisen hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointia suositellaan ennen odeviksibaattihoidon aloitusta ja 6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2). On harkittava ajoittaisia maksan toimintakokeita potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

## Rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen

Rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D- ja E-vitamiinien) pitoisuuksien ja INR-arvon arviointia suositellaan kaikille potilaille ennen odeviksibaattihoidon aloittamista, ja heitä on suositeltavaa seurata tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti. Jos todetaan rasvaliukoisten vitamiinien puutetta, potilaalle on määrättävä vitamiinilisää.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Rasvaliukoiset vitamiinit

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin rasvaliukoisten vitamiinien pienentyneitä arvoja joillakin potilailla, jotka saivat odeviksibaattia. Rasvaliukoisten vitamiinien arvoja on seurattava (ks. kohta 4.4).

### Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

Odeviksibaatti on effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Aikuisilla terveillä henkilöillä vahvan P-gp:n estäjän itrakonatsolin samanaikainen antaminen lisäsi yhden 7 200 mikrogramman odeviksibaattiannoksen aikaansaamaa pitoisuutta plasmassa noin 50–60 prosentilla. Tätä lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Muita mahdollisesti merkittäviä kuljettajaproteiinivälitteisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu *in vitro* (ks. kohta 5.2).

### Sytokromi (CYP) P450 -välitteiset yhteisvaikutukset

Odeviksibaatti ei indusoinut CYP-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2).

*In vitro* -tutkimuksissa odeviksibaatti osoittautui olevan CYP3A4/5-entsyymin estäjä (ks. kohta 5.2).

Aikuisilla terveillä henkilöillä odeviksibaatin samanaikainen käyttö pienensi suun kautta otettavan midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC, area under the curve) 30 % ja 1-OH-midatsolaamille altistusta alle 20 %. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

### Ursodeoksikoolihappo (UDCA) ja rifampisiini

Yhteisvaikutustutkimuksia UDCA:n ja rifampisiinin kanssa ei ole tehty.

### Lipofiiliset lääkevalmisteet

Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa aikuisilla, terveillä naisilla tutkittiin lipofiilisen, suun kautta otettavan, etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen samanaikaista käyttöä odeviksibaatin kanssa, ei havaittu vaikutusta AUC-arvoon levonorgestreelin osalta, ja etinyyliestradiolin osalta AUC pieneni 17 %, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lipofiilisten lääkevalmisteiden kanssa ei

ole tehty, joten vaikutusta muiden rasvaliukoisten lääkevalmisteiden imeytymiseen ei voida sulkea pois.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Eroja aikuis- ja lapsipotilaiden välillä ei ole odotettavissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä odeviksibaattihoidon aikana.

#### Raskaus

Odeviksibaatin käytöstä käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Odeviksibaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö odeviksibaatti ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa odeviksibaatin erittymisestä maitoon koe-eläimillä (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö odeviksibaattihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Odeviksibaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin odeviksibaattia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla ALGS-potilailla ilmoitettu haittavaikutus oli ripuli (11,5 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on luettelo ALGS-potilailla havaituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3: ALGS-potilailla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyys**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset
Ruoansulatuselimistö	ripuli*	vatsakipu <sup>a,*</sup> , oksentelu*
Maksa ja sappi		maksaentsyymiarvojen nousu <sup>b</sup>

<sup>a</sup> myös ylävatsakipu

<sup>b</sup> myös maksaentsyymiarvojen nousu, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, gammaglutamyyli-transferaasiarvon nousu; ks. kohta 4.4.

\* Katso kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset*

Ripulia esiintyi haittavaikutuksena 11,5 %:lla odeviksibaattia saaneista ALGS-potilaista. Ripulin ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 14,5 päivää, ja keston mediaani oli 4 päivää.

Kliinisesti merkittävää ripulia, joka kesti vähintään 3 päivää ja jolla ei ollut muuta etiologiaa, ilmoitettiin 5,8 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Yksikään potilas ei keskeyttänyt tai lopettanut hoitoa ripulin vuoksi.

Haittavaikutuksina ilmoitettiin vatsakivun 7,7 %:lla potilaista ja oksentelua 3,8 %:lla potilaista; yhdessä tapauksessa ei ilmennyt samanaikaisesti ripulia. Vatsakivun ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,5 päivää ja keston mediaani oli 6 päivää. Oksentelun ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,5 päivää ja keston mediaani oli 13,5 päivää. Yhtä vatsakivun vuoksi hoidon keskeyttämiseen johtanutta tapausta lukuun ottamatta potilaat eivät keskeyttäneet tai lopettaneet hoitoa vatsakivun tai oksentelun vuoksi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.**

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta voi aiheutua oireita, jotka ovat seurausta lääkevalmisteen tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten ylikorostumisesta, pääasiassa ripulia.

Terveille aikuisille tutkittaville kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäisannos oli 10 000 mikrogrammaa odeviksibaattia kerta-annoksena. eikä haitallisia seurauksia ilmennyt.

Yliannostustapauksissa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimia aloitetaan tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, muut sappilääkkeet, ATC-koodi: A05AX05

#### Vaikutusmekanismi

Odeviksibaatti on palautuvasti sitoutuva, voimakas ja selektiivinen sykkyräsuolen sappihapon kuljettajaproteiinin (IBAT) estäjä.



Odeviksibaatti vaikuttaa paikallisesti sykkyräsuolella vähentäen sappihappojen takaisinottoa ja lisäten sappihappojen puhdistumaa paksusuolen kautta, mikä vähentää sappihappojen pitoisuutta seerumissa. Seerumin sappihappojen vähenemisen määrä ei korreloi systeemisen farmakokinetiikan kanssa.

### Kliininen teho

Odeviksibaatin tehoa ALGS-potilailla arvioitiin kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa. A4250-012-tutkimus (ASSERT) oli 24-viikkoinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, joka tehtiin 52 potilaalla, joilla oli vahvistettu ALGS-diagnoosi. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 120 mikrogrammalle/kg/vrk odeviksibaattia tai lumelääkkeelle ja stratifioitiin satunnaistamisvaiheen iän (< 10 vuotta ja ≥ 10 – < 18 vuotta) mukaan. ASSERT-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla ALAT oli > 10 × normaalin viitearvon yläraja tai bilirubiini > 15 × normaalin viitearvon yläraja seulontavaiheessa.

ASSERT-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli raapimisen vaikeusasteen pistearvon muutos lähtötilanteesta kuukauteen 6 (viikot 21–24) ObsRO (observer-reported outcome) -instrumentilla mitattujen huonoimpien raapimispisteiden perusteella. Raapimista arvioitiin kerran aamulla ja kerran illalla käyttämällä 5 pisteen asteikkoa (0–4).

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli seerumin sappihappopitoisuuden muutos lähtötilanteesta viikkojen 20 ja 24 keskiarvoon. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat esimerkiksi lähtötilanteen ja hoidon päättymisen väliset muutokset uniparametreissa (arvioitiin 5 pisteen asteikolla (0–4)), kokonaiskolesterolipitoisuudessa ja lääkärin tekemässä ksantoomien arvioissa.

ASSERT-tutkimuksessa potilaiden mediaani-ikä (vaihteluväli) oli 5,45 (0,5–15,5) vuotta; 51,9 % heistä oli miehiä ja 82,7 % valkoihoisia. Potilaista 92,3 %:lla oli JAG1 (Jagged canonical NOTCH ligand 1) -mutaatio ja 7,7 %:lla NOTCH2-mutaatio. Lähtötilanteessa 98,1 % potilaista sai samanaikaisesti kutinaa lievittäviä lääkkeitä, mukaan lukien UDCA-hoitoa (88,5 %). Kaikkiaan 51 (98,1 %) potilaalla 52:sta oli keskivaikea maksan vajaatoiminta ja 1 (1,9 %) potilaalla (lumeryhmä) oli vaikea maksan vajaatoiminta Child-Pughin luokituksen C mukaan. Lähtötilanteen eGFR-keskiarvo (keskihajonta) oli 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta) oli ALAT-arvon osalta 173,7 (84,48) U/l, ASAT-arvon osalta 167,0 (83,22) U/l ja kokonaisbilirubiiniarvon osalta 55,14 (47,911) mikromol/l. Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta) raapimispisteiden (asteikko: 0–4) ja seerumin sappihappoarvojen osalta oli samankaltainen odeviksibaatilla hoidetuilla potilailla (2,80 [0,520] ja 237,4 [114,88] mikromol/l) ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (3,01 [0,636] ja 246,1 [120,53] mikromol/l).

Taulukossa 4 esitetään OsbRO-arviointeihin perustuvien keskimääräisten raapimispisteiden muutos lähtötilanteesta kuukauteen 6 (viikot 21–24) ja seerumin sappihappopitoisuuden muutos lähtötilanteesta viikkojen 20 ja 24 keskiarvoon.

**Taulukko 4: Odeviksibaatin ja lumelääkkeen välinen tärkeimpien tehoa koskevien tulosten vertailu 24 viikon hoitajakson ajalta (ASSERT)**

	Lumelääke (N = 17)	Odeviksibaatti 120 mikrog/kg/vrk (N = 35)
<b>Keskimääräisten raapimispisteiden<sup>a</sup> muutos lähtötilanteesta hoitokuukauteen 6 (viikot 21–24)</b>		
LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
LS-keskiarvojen ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>		-0,88 (-1,44; -0,33)
Kaksisuuntainen p-arvo <sup>b</sup>		0,0025
<b>Seerumin sappihappopitoisuuden (mikromol/l) muutos lähtötilanteesta hoitoviikkojen 20 ja 24 keskiarvoon</b>		
LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
LS-keskiarvojen ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>		-112,74 (-178,78; -46,69)
Kaksisuuntainen p-arvo <sup>b</sup>		0,0012

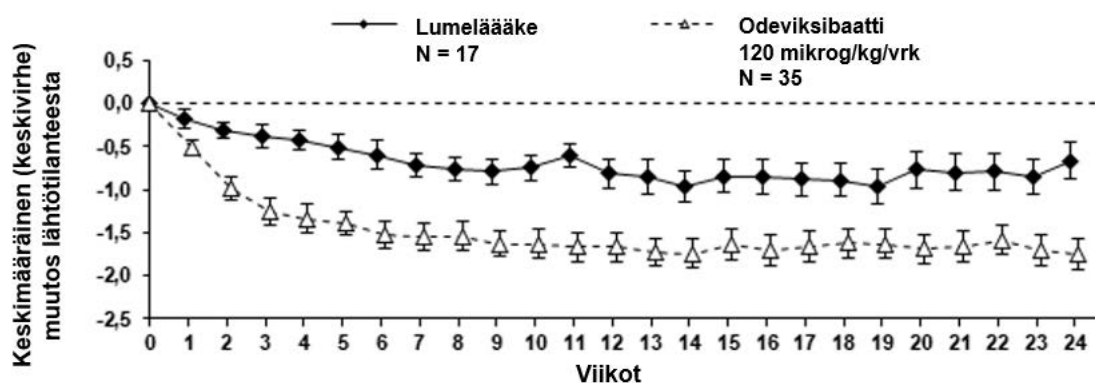
LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo

<sup>a</sup> Perustuu potilasta hoitavan henkilön täyttämään ObsRO-instrumenttiin, joka on validoitu asteikko 0–4 (0 = ei lainkaan – 4 = hyvin vaikea), jossa  $\geq 1,0$  muutosten on osoitettu olevan kliinisesti merkittäviä.

<sup>b</sup> Analyysit perustuvat toistokokeiden sekamalliin (MMRM), jossa kovariaattina ovat lähtötilanteen raapimispisteet tai lähtötilanteen seerumin sappihappopitoisuus (päätetapahtumasta riippuen), ja kiinteinä vaikutuksina ovat lähtötilanteen iän mukaiset jaottelutekijät (< 10,  $\geq 10$  vuotta), lähtötilanteen konjugoitu bilirubiini (vain raapimispisteet), hoitoryhmä, aika (kuukaudet/käynnit) ja aikakohtainen hoidon vuorovaikutus.

Kuvissa 1 ja 2 esitetään keskimääräiset muutokset (keskivirhe) potilaiden keskimääräisissä raapimispisteissä hoitoryhmä- ja viikkokohtaisesti sekä potilaiden seerumin sappihappopitoisuuksissa hoitoryhmä- ja kuukausikohtaisesti lähtötilanteeseen verrattuna.

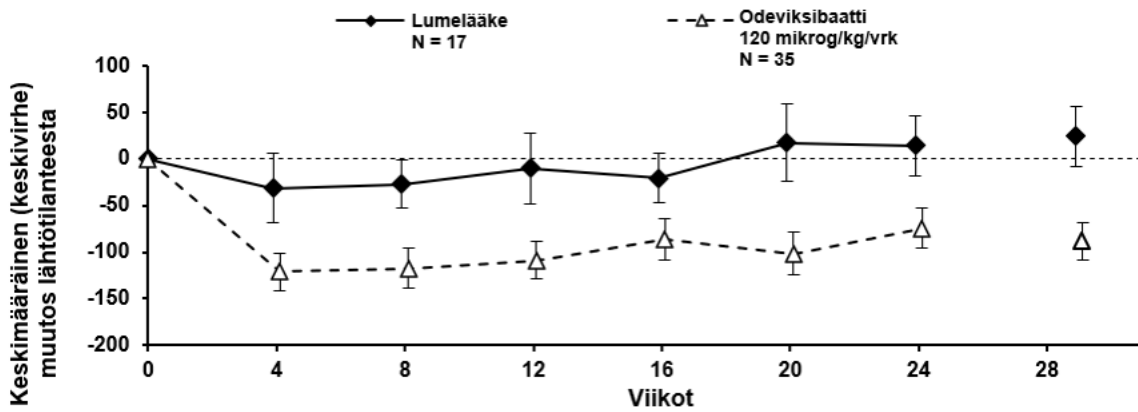
**Kuva 1: Keskimääräinen ( $\pm$  keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos kutinan (raapimisen) vaikeusasteen pisteytyksessä lähtötilanteeseen verrattuna (ASSERT)**



Potilaiden lkm

Lumelääke	17	17	17	16	17	17	17	17	17	17	16	16	16	15	15	16	15	16	17	17	16	16	16	17	16
120 mikrog/kg/vrk	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

**Kuva 2: Keskimääräinen ( $\pm$  keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos seerumin sappihappopitoisuudessa (mikromol/l) lähtötilanteeseen verrattuna (ASSERT)**



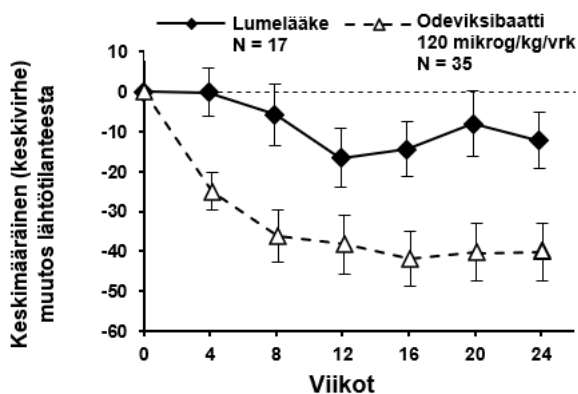
Potilaiden lkm

Lumelääke	17	16	15	16	17	15	16	17
120 mikrog/kg /vrk	35	34	35	35	35	35	33	35

Kutinan (raapimisen) vaikeusasteen lievittymistä koskevien tulosten mukaisesti odeviksibaatti paransi useita uniparametreja. Kuvassa 3 esitetään kahden uniparametrin keskimääräiset muutokset (keskivirhe) lähtötilanteesta hoitoryhmä- ja kuukausikohtaisesti, mukaan lukien niiden päivien prosenttiosuudet, jolloin potilaat tarvitsivat apua nukahtamisessa, sekä päiväaikaiset väsymyspisteet. Samankaltaisia tuloksia saatiin ajan myötä niiden päivien prosenttiosuoksissa, jolloin lapsi tarvitsi rauhoittelua nukahtaakseen, ja niiden päivien prosenttiosuoksissa, jolloin lapsi nukkui hoitajansa kanssa.

**Kuva 3: Keskimääräinen ( $\pm$  keskivirhe) ajan myötä tapahtunut muutos uniparametreissa lähtötilanteeseen verrattuna (ASSERT)**

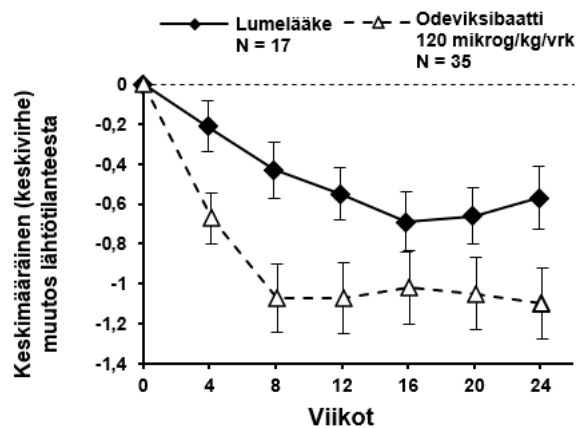
**Niiden päivien prosenttiosuus, jolloin potilas tarvitsi apua nukahtamiseen**



Potilaiden lkm

Lumelääke	17	17	17	16	15	17	16
120 mikrog/kg/vrk	35	33	34	33	34	34	33

**Väsymyspisteet**



Potilaiden lkm

Lumelääke	17	17	17	16	15	17	16
120 mikrog/kg/vrk	35	34	34	34	33	35	34

A4250-015-tutkimus (ASSERT-EXT) on ASSERT-tutkimuksessa loppuun saakka jatkaneilla ALGS-potilailla tehty 72 viikon pituinen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettu avoin jatkotutkimus. Odeviksibaattihoidon jatkaminen ASSERT-EXT-tutkimuksessa annostuksella 120 mikrog/kg/vrk paransi kutinapisteitä ja uniparametreja entisestään ja pienensi seerumin sappihappopitoisuutta, ja kaikki nämä vaikutukset säilyivät 72 viikon hoidon ajan. Näissä päätapahtumissa todettiin parannuksia lähtötilanteeseen verrattuna potilailla, jotka saivat ASSERT-tutkimuksessa lumelääkettä.

ASSERT-EXT-tutkimuksessa 42 potilasta 50:stä sai odeviksibaattihoitoa yli 72 viikon ajan; 6 potilasta lopetti hoidon ennen kuin odeviksibaattihoito oli kestänyt 72 viikkoa.

### Poikkeukselliset olosuhteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Odeviksibaatin imeytyminen suun kautta saatuna on erittäin vähäistä; absoluuttisia tietoja biologisesta hyötöosuudesta ihmisillä ei ole saatavilla, ja arvioitu suhteellinen biologinen hyötöosuus on < 1 %. Odeviksibaatin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–5 tunnissa. Pediatriisilla potilailla (ikä 0,756–17,1 vuotta; paino 5,6–58 kg) todetut altistukset rajoittuvat jäännöspitoisuuksiin; annosta 120 mikrog/kg/vrk saaneessa ryhmässä jäännöspitoisuudet olivat havaitsemisrajan alapuolella 40 %:ssa näytteistä, jotka oli saatu ALGS-potilailta. Keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo pediatriisilla ALGS-potilailla on annoksen 120 mikrog/kg/vrk osalta 1,13 ng/ml ja keskimääräinen AUC-arvo on 13,2 ng × h/ml. Odeviksibaatin kertymistä elimistöön ei todettu, kun sitä otettiin kerran vuorokaudessa.

### *Ruokailun vaikutus*

Systeeminen altistus odeviksibaatille ei ennakoivasti tehoa. Annosta ei näin ollen tarvitse muuttaa ruokailun vaikutuksen vuoksi. Runsasrasvaisen aterian (800–1 000 kilokaloria, ja noin 50 prosenttia aterian kaikista kaloreista saadaan rasvasta) samanaikainen antaminen pienensi  $C_{max}$ -arvoa noin 72 prosenttia ja  $AUC_{0-24}$ -arvoa noin 62 prosenttia verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun odeviksibaattia siroteltiin omenasoseeseen, havaittiin  $C_{max}$ -arvon pienenevän noin 39 prosenttia ja  $AUC_{0-24}$ -arvon pienenevän noin 36 prosenttia verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun otetaan huomioon farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välisen suhteen puuttuminen ja se, että odeviksibaattikapselin sisältö on siroteltava pienempien lasten ruokaan, odeviksibaattia voidaan antaa ruokailun yhteydessä.

### Jakautuminen

Odeviksibaatti sitoutuu yli 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V/F) ALGS-potilailla on arviolta 1 160 l. Painon mukaan vakioidun näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo ALGS-potilailla on 57,9 l/kg.

### Biotransformaatio

Odeviksibaatti metaboloituu ihmisen elimistössä hyvin vähän.

### Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä odeviksibaattia annettiin suun kautta 3 000 mikrogramman kerta-annos terveille aikuisille, annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen keskimäärin 82,9 prosenttia; virtsaan erittyi alle 0,002 prosenttia. Yli 97 % ulosteeseen erittyneestä radioaktiivisuudesta määritettiin muuttumattomaksi odeviksibaatiksi.

Keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) ALGS-potilailla on arviolta 212 l/h, ja keskimääräinen puoliintumisaika on noin 4,75 tuntia. Painon mukaan vakioidun näennäisen puhdistuman geometrinen keskiarvo ALGS-potilailla on 10,5 l/kg.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

$C_{\max}$ - ja  $AUC_{0-t}$ -arvot suurenevät annossidonnaisesti annosten suurenemisen myötä; suhdetta annokseen ei kuitenkaan voida arvioida tarkasti yksilöiden välisen huomattavan, noin 40 %:n vaihtelun vuoksi.

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Odeviksibaatin vaikutusmekanismin ja ruoansulatuskanavassa olevan vaikutuskohdan mukaisesti ei ole havaittu systeemisen altistumisen ja kliinisten vaikutusten välistä suhdetta. Ei myöskään ole voitu määrittää annos-vastesuhdetta tutkitulle annostasolle 10–200 mikrog/kg/vrk ja farmakodynaamisille parametreille 7-alfa-hydroksi-4-kolesteeni-3-oni (C4) ja fibroblastikasvutekijä 19 (FGF-19)

## Erityispopulaatio-ryhmät

Odeviksibaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja iän, sukupuolen tai etnisen taustan perusteella.

### *Maksan vajaatoiminta*

Kaikilla ALGS-potilailla oli sairauden vuoksi jonkinasteista maksan vajaatoimintaa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavilla potilailla farmakokinetiikka oli verrattavissa muihin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B) sairastavilla potilailla CL/F oli 77,0 % pienempi kuin lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai potilailla, joiden maksa toimi normaalisti, ja odeviksibaattialtistus oli 4–9-kertainen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annoksella 120 mikrog/kg/vrk plasma AUC oli Child-Pughin luokituksen A potilailla 1,52–10,4 ng × h/ml ja Child-Pughin luokituksen B potilailla 5,50–74,5 ng × h/ml. Vaikka Child Pughin luokituksen B potilailla CL/F-arvot olivat pienemmät ja V/F-arvot olivat suuremmat kuin muilla tutkittavilla, odeviksibaatin kertymistä ei havaittu ja turvallisuusprofiili oli potilasryhmissä samankaltainen. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisiä tietoja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole, mutta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen odotetaan olevan vähäinen, koska systeeminen altistus on vähäinen eikä odeviksibaattia erityy virtsaan.

## In vitro -tutkimukset

Odeviksibaatti ei *in vitro* -tutkimuksissa estänyt CYP-entsyymejä 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 tai 2D6 kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. Sen osoitettiin kuitenkin olevan entsyymien CYP3A4/5 estäjä.

Odeviksibaatti ei estä kuljettajaproteiineja P-gp, rintasyöpäresistenttiä proteiinia (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiineja (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), orgaanisten kationien kuljettajaproteiinia (OCT2), monilääkkeiden ja toksiinien ekstruusion kuljettajaproteiinia (MATE1 tai MATE2-K).

Odeviksibaatti on ruoansulatuskanavan effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti, mutta se ei ole rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

## Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tiineillä Uuden Seelannin valkoisilla kaneilla havaittiin enneaikaisia synnytyksiä / keskenmenoja kahdella kanilla, jotka saivat odeviksibaattihoitoa sikiön organogeneesin aikana altistuksessa, joka oli  $\geq 1,6$ -kertainen odotettuun kliiniseen altistukseen verrattuna (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa  $AUC_{0-24}$ ). Emojen painon ja rehun kulutuksen vähenemistä havaittiin kaikissa annosryhmissä (lyhytaikaisesti 0,5-kertaisessa altistuksessa verrattuna aiottuun annostukseen).

Alkaen 0,5-kertaisesta altistuksesta verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa  $AUC_{0-24}$ ), seitsemällä sikiöllä (1,3 % kaikista odeviksibaatille altistuneista sikiöistä) kaikissa annosryhmissä havaittiin sydämeen ja verisuonistoon liittyviä vikoja (kammion divertikkeli, pieni kammio ja aortan kaaren laajentuma). Tällaisia epämuodostumia ei havaittu, kun odeviksibaattia annettiin tiineille rotille. Kaneilla tehtyjen löydösten vuoksi odeviksibaatin vaikutusta sydän- ja verenkiertoelimestön kehitykseen ei voida sulkea pois.

Odeviksibaatilla ei ollut vaikutusta lisääntymisnopeuteen, hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen tai pre- tai postnataaliseen kehitykseen rotilla tehdyissä tutkimuksissa 133-kertaisessa altistuksessa verrattuna ennakoitua kliiniseen altistukseen (perustuen odeviksibaatin kokonaispitoisuuteen plasmassa  $AUC_{0-24}$ ), mukaan lukien nuoret eläimet (63-kertainen altistus verrattuna ihmisen odotettuun altistukseen).

Ei ole riittävästi tietoa odeviksibaatin erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Odeviksibaatin esiintymistä rintamaidossa ei ole tutkittu eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. Altistuminen osoitettiin imettävien emojen poikasilla pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (3,2–52,1 % imettävien emojen plasman odeviksibaattipitoisuudesta). Näin ollen on mahdollista, että odeviksibaattia esiintyy rintamaidossa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi

#### Kapselin kuori

*KAYFANDA 200 mikrogrammaa ja 600 mikrogrammaa kovat kapselit*  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

*KAYFANDA 400 mikrogrammaa ja 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit*  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### Painoväri

Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Musta rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on avaamattomuuden osoittava polypropeeninen turvasuljin.

Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/001

EU/1/24/1854/002

EU/1/24/1854/003

EU/1/24/1854/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN  
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA  
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

## **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Lisätutkimusten tekemiseksi odeviksibaatin pitkäaikaisesta turvallisuudesta vähintään 6 kuukauden ikäisillä Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla potilailla esiintyvän kolestaattisen kutinan hoidossa myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus, joka perustuu tautirekisterin tietoihin vähintään 6 kuukauden ikäisistä Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavista odeviksibaattihoitoa saaneista potilaista, ja toimitettava tutkimuksen tulokset.</p>	<p>Vuotuiset väliraportit on toimitettava vuotuisten uudelleenarviointien yhteydessä.</p>
<p>Odeviksibaatin turvallisuuden ja tehon asianmukaisen seurannan varmistamiseksi Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla vähintään 6 kuukauden ikäisillä potilailla esiintyvän kolestaattisen kutinan hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain mahdolliset odeviksibaatin turvallisuudesta ja tehosta saadut uudet tiedot.</p>	<p>Vuosittain (vuotuisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 200 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

KAYFANDA 200 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 200 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 400 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

KAYFANDA 400 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 400 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 600 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

KAYFANDA 600 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 600 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 1 200 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 1 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

KAYFANDA 1 200 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
PURKIN ETIKETTI 1 200 MIKROGRAMMAA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit  
odeviksibaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 1 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

30 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1854/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit**  
**KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit**  
**KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit**  
**KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit**  
odeviksibaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä KAYFANDA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät KAYFANDA-valmistetta
3. Miten KAYFANDA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KAYFANDA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä KAYFANDA on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä KAYFANDA on**

KAYFANDA-valmisteen vaikuttava aine on odeviksibaatti. Se auttaa poistamaan elimistöstä sappihappoja. Sappihappoja on maksan tuottamassa sapeksi nimitetyssä ruoansulatusnesteessä, joka auttaa hajottamaan rasvoja suolistossa. Sappihapot osallistuvat ensin ruoansulatukseen, minkä jälkeen ne imeytyvät suolistosta ja siirtyvät takaisin maksaan.

#### **Mihin KAYFANDA-valmistetta käytetään**

KAYFANDA-valmistetta käytetään Alagillen oireyhtymää (ALGS) sairastavilla potilailla esiintyvän sapen kertymisestä aiheutuvan kutinan hoitoon 6 kuukauden iästä lähtien.

ALGS on harvinainen geneettinen sairaus, joka voi vaikuttaa moniin eri kehon osiin, kuten maksaan, sydämeen, silmiin, kasvoihin, luustoon, verisuoniin ja munuaisiin. Tätä oireyhtymää sairastavilla potilailla sapen virtaus on heikentynyt. Se johtaa sappihappojen kertymiseen vereen ja maksaan (kolestaasiin), mikä pahenee ajan myötä ja mihin usein liittyy voimakas kutina.

#### **Miten KAYFANDA (odeviksibaatti) toimii**

KAYFANDA-valmisteen vaikuttava aine odeviksibaatti vähentää sappihappojen imeytymistä suolistosta, jolloin ne voivat poistua elimistöstä ulosteen mukana eivätkä kerry maksaan. Tällä tavoin odeviksibaatti pienentää veren sappihappopitoisuutta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät KAYFANDA-valmistetta**

### **Älä käytä KAYFANDA-valmistetta**

- jos olet allerginen odeviksibaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät KAYFANDA-valmistetta, jos sinulla on

- vaikea maksan vajaatoiminta
- heikentynyt mahan tai suoliston toiminta tai heikentynyt maksan, sappirakon ja ohutsuolen välinen sappihappojen virtaus lääkkeiden, kirurgisten toimenpiteiden tai muiden sairauksien kuin ALGS:n vuoksi. Tämä voi heikentää odeviksibaatin vaikutusta.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee ripulia KAYFANDA-valmisteen käytön yhteydessä. Jos sinulla on ripulia, juo runsaasti nestettä kuivumisen ehkäisemiseksi.

Maksan toimintakokeissa voi esiintyä kohonneita maksaentsyymiarvoja KAYFANDA-hoidon aikana. Lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan ennen KAYFANDA-hoitoa sekä hoidon aikana. Lääkäri voi suositella tiiviimpää seurantaa, jos maksan toimintakokeissa on ilmennyt kohonneita arvoja. Lääkäri voi myös tarkistaa veren A-, D- ja E-vitamiinipitoisuuden ja verenvuotoriskiä kuvaavan INR-arvon ennen KAYFANDA-hoitoa ja sen aikana.

### **Lapset**

KAYFANDA-valmistetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille, koska ei tiedetä, onko lääke turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja KAYFANDA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Odeviksibaattihoido voi vaikuttaa rasvaliukoisten vitamiinien, kuten A-, D- ja E-vitamiinin, imeytymiseen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

KAYFANDA-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä.

Ei tiedetä, voiko odeviksibaatti kulkeutua rintamaitoon ja vaikuttaa lapseen. Lääkäri auttaa tekemään päätöksen siitä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö odeviksibaattihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

KAYFANDA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **3. Miten KAYFANDA-valmistetta käytetään**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta sellaisen etenevän maksasairauden hoidosta, johon liittyy sapenvirtauksen väheneminen. Hän myös valvoo hoitoa.

#### **Miten paljon KAYFANDA-valmistetta otetaan**

- Odeviksibaattiannos määräytyy potilaan painon mukaan. Lääkäri laskee otettavien kapseleiden asianmukaisen määrän ja vahvuuden.
- Suositeltu annos on 120 mikrogrammaa odeviksibaattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa (enintään 7 200 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa). Lääkäri voi suositella annoksen pienentämistä tasolle 40 mikrogrammaa odeviksibaattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa, jos sinulla on ripulia, joka kestää  $\geq 3$  päivää, jota pidetään vaikea-asteisena tai joka edellyttää laskimoon annettavaa nesteytystä.

Jos tilasi ei parane lääkkeen avulla, kun hoito on jatkunut päivittäin 6 kuukauden ajan, lääkäri suosittelee vaihtoehtoista hoitoa.

#### **Miten KAYFANDA-valmistetta käytetään**

Kapselit otetaan kerran vuorokaudessa aamulla ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Kapselit voidaan joko niellä kokonaisina vesilasillisen kanssa tai ne voidaan avata ja niiden sisältö sirotella ruokaan tai iänmukaiseen nesteeseen (esim. rintamaitoon, äidinmaidonkorvikkeeseen tai veteen).

Suuremmat 200 ja 600 mikrogramman kapselit on tarkoitettu avattaviksi ja sisältö siroteltavaksi ruokaan tai iänmukaiseen nesteeseen. Ne voidaan myös niellä kokonaisina.

Pienemmät 400 ja 1 200 mikrogramman kapselit on tarkoitettu nieltäviksi kokonaisina, mutta ne voidaan myös avata ja sisältö sirotella ruokaan tai iänmukaiseen nesteeseen.

Yksityiskohtaiset ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisesta ruokaan tai nesteeseen on annettu tämän pakkausselosteen lopussa.

#### **Jos käytät enemmän KAYFANDA-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärille, jos epäilet käyttäneesi liian suuren annoksen KAYFANDA-valmistetta.

Mahdollisen yliannostuksen oireita ovat ripuli sekä vatsa- ja suolisto-ongelmat.

#### **Jos unohtat käyttää KAYFANDA-valmistetta**

Jos unohtat ottaa KAYFANDA-annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian. Päivässä saa kuitenkin ottaa enintään yhden annoksen.

#### **Jos lopetat KAYFANDA-valmisteen käytön**

Älä lopeta KAYFANDA-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa luetellaan mahdolliset haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys:

**Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli.

**Yleinen** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- vatsakipu
- oksentelu
- verikokeilla todettu suurentunut maksaentsyymipitoisuus.

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. KAYFANDA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

#### 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

##### Mitä KAYFANDA sisältää

- Vaikuttava aine on odeviksibaatti.  
Yksi KAYFANDA 200 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).  
Yksi KAYFANDA 400 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 400 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).  
Yksi KAYFANDA 600 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 600 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).  
Yksi KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kova kapseli sisältää 1 200 mikrogrammaa odeviksibaattia (seskvihydraattina).
- Muut aineet ovat:

##### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi

## Kapselin kuori

*KAYFANDA 200 mikrogrammaa ja 600 mikrogrammaa kovat kapselit*  
Hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)

*KAYFANDA 400 mikrogrammaa ja 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit*  
Hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)

## Painoväri

Shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi (E172)

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

KAYFANDA 200 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton norsunluunvalkoinen ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A200”.

KAYFANDA 400 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa on läpikuultamaton oranssi ja runko-osa läpikuultamaton valkoinen; mustalla musteella painettu merkintä ”A400”.

KAYFANDA 600 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 0 kapseli (21,7 mm × 7,64 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat norsunluunvalkoiset; mustalla musteella painettu merkintä ”A600”.

KAYFANDA 1 200 mikrogrammaa kovat kapselit:

Koon 3 kapseli (15,9 mm × 5,82 mm), jonka kansiosa ja runko-osa ovat läpikuultamattomat oranssit; mustalla musteella painettu merkintä ”A1200”.

KAYFANDA kovat kapselit on pakattu HDPE-muovipurkkiin, jossa on avaamattomuuden osoittava polypropeeninen turvasuljin. Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia.

## **Myyntiluvan haltija**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

## **Valmistaja**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

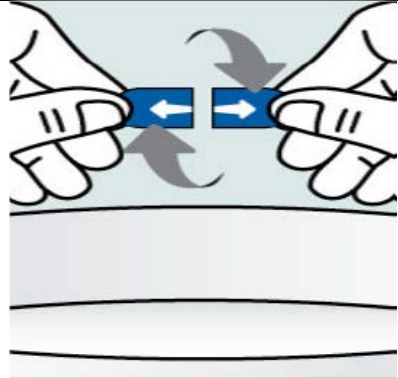
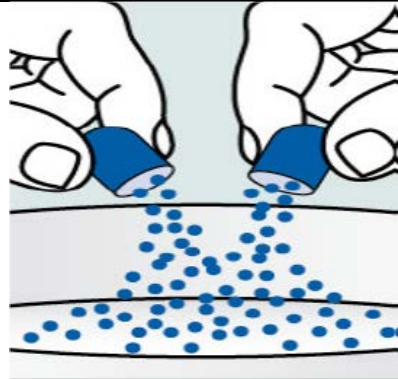

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## Ohjeet

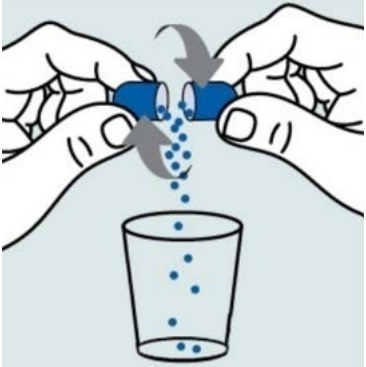
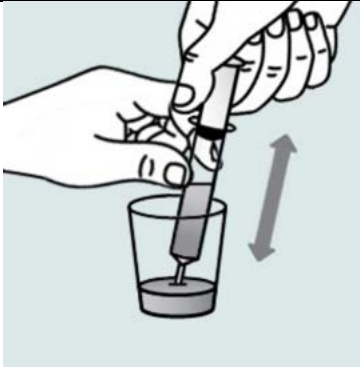
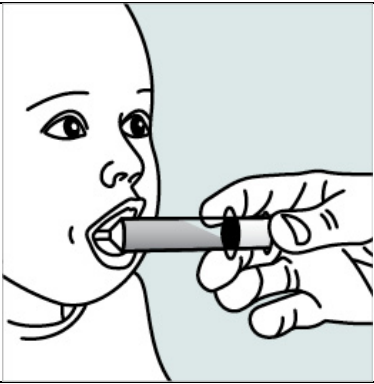
### Ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisestä ruokaan

Vaihe 1. Laita kulhoon pieni määrä pehmeää ruokaa (2 ruokalusikallista / 30 ml jogurttia, omenasosetta, banaanisosetta, porkkanasosetta, suklaavanukasta, riisivanukasta tai kaurapuuroa). Ruoan on oltava huoneenlämpöistä tai sitä viileämpää.

	<p>Vaihe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ota kiinni kapselin kummastakin päästä ja kierrä vastakkaisiin suuntiin.</li></ul>
	<p>Vaihe 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Irrota osat toisistaan ja tyhjennä kapselin sisältö pehmeää ruokaa sisältävään kulhoon.</li><li>• Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee pelleteistä kokonaan.</li><li>• Toista aiemmat vaiheet, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.</li></ul>
	<p>Vaihe 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sekoita pelletit varovasti pehmeään ruokaan.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ota koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä seosta myöhempää käyttöä varten.</li><li>• Juo lasi vettä annoksen ottamisen jälkeen.</li><li>• Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.</li></ul>	

## Ohjeet kapselien avaamisesta ja sisällön sirottelemisesta iänmukaiseen nesteeseen

Ota yhteyttä apteekkiin, jos sinulla ei ole kotona valmisteen antamiseen sopivaa mittaruiskua.

	<p>Vaihe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ota kiinni kapselin kummastakin päästä ja kierrä vastakkaisiin suuntiin.</li><li>• Irrota osat toisistaan ja tyhjennä kapselin sisältö pieneen kuppiin tai lasiin. Pelletit eivät mahdu tuttipullon tai nokkamukin aukosta.</li><li>• Napauta kapselia varovasti, jotta se tyhjenee pelleteistä kokonaan. Toista, jos annos on enemmän kuin yksi kapseli.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lisää 1 teelusikallinen (5 ml) iänmukaista nestettä (esimerkiksi rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai vettä).</li><li>• Jätä pelletit nesteeseen noin 5 minuutin ajaksi, jotta ne kastuvat kokonaan (pelletit eivät liukene).</li></ul>
	<p>Vaihe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 minuutin kuluttua vie mittaruiskun kärki kokonaan sekoitusastiaan.</li><li>• Vedä nesteen ja pellettien seos ruiskuun vetämällä ruiskun mäntää hitaasti ylös. Paina mäntä varovasti pohjaan, jolloin nesteen ja pellettien seos siirtyy takaisin sekoitusastiaan. Tee näin 2–3 kertaa, jotta pelletit sekoittuvat nesteeseen täysin.</li></ul>
	<p>Vaihe 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vedä koko sisältö mittaruiskuun vetämällä ruiskun mäntää.</li></ul>
	<p>Vaihe 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vie ruiskun kärki lapsen suun etuosaan kielen ja posken väliin ja ruiskuta sitten nesteen ja pellettien seos lapsen kielen ja posken väliin painamalla mäntää varovasti. Älä ruiskuta nesteen ja pellettien seosta lapsen nieluun, sillä se voi aiheuttaa yökkimistä tai tukehtumisen.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Jos sekoitusastiaan jää pellettien ja nesteen seosta, toista vaiheita 3 ja 4, kunnes koko annos on annettu.</li><li>• Anna koko annos heti sekoittamisen jälkeen. Älä säilytä nesteen ja pellettien seosta myöhempää käyttöä varten.</li><li>• Anna lapselle annoksen jälkeen rintamaitoa, äidinmaidonkorviketta tai muuta iänmukaista nestettä.</li><li>• Hävitä kaikki tyhjät kapselin kuoret.</li></ul>	

## **Liite IV**

**Euroopan lääkeviraston päätelmät myyntiluvan myöntämisestä poikkeuksellisissa olosuhteissa**

### **Euroopan lääkeviraston päätelmät:**

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).