

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

KAYFANDA 200 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 400 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 600 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 1200 mikrograma tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

KAYFANDA 200 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 200 mikrograma odeviksibata.

KAYFANDA 400 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 400 mikrograma odeviksibata.

KAYFANDA 600 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 600 mikrograma odeviksibata.

KAYFANDA 1200 µg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži odeviksibat seskvihidrat u količini koja odgovara 1200 mikrograma odeviksibata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

KAYFANDA 200 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom boje bjelokosti i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A200” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 400 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom narančaste boje i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A400” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 600 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom boje bjelokosti; oznaka „A600” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 1200 µg tvrde kapsule

Kapsula veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom narančaste boje; oznaka „A1200” otisnuta je u crnoj boji.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek KAYFANDA indiciran je za liječenje kolestatskog pruritusa u Alagilleovom sindromu (ALGS) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju ALGS-a.

Doziranje

Preporučena doza odeviksibata je 120 µg/kg, a daje se peroralno jedanput dnevno, ujutro. Odeviksibat se može uzimati uz jelo ili natašte.

Tablica 1 prikazuje jačinu i broj kapsula koje treba svakodnevno davati, na temelju tjelesne težine, kako bi se postigla približna doza od 120 µg/kg dnevno, pri čemu najveća dnevna doza iznosi 7200 µg dnevno.

Tablica 1: Broj kapsula odeviksibata potrebnih kako bi se postigla nominalna doza od 120 µg/kg dnevno

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza u µg	Broj kapsula od 600 µg		Broj kapsula od 1200 µg
4 do < 7,5	600	1	ili	nije primjenjivo
7,5 do < 12,5	1200	2	ili	1
12,5 do < 17,5	1800	3	ili	nije primjenjivo
17,5 do < 25,5	2400	4	ili	2
25,5 do < 35,5	3600	6	ili	3
35,5 do < 45,5	4800	8	ili	4
45,5 do < 55,5	6000	10	ili	5
≥ 55,5	7200	12	ili	6

Jačina/broj kapsula ispisani **podebljanim slovima** preporučuju se na temelju predviđene jednostavnosti uzimanja. Ukoliko je potrebno, bilo koju od četiri jačine kapsula može se po potrebi kombinirati kako bi se postigla nominalna doza.

Smanjenje doze

Ako se jave problemi s podnošljivošću (proljevanje koji traje ≥ 3 dana, smatra se teškim ili zahtijeva intravensku hidraciju (vidjeti dio 4.4)), a isključeni su drugi uzroci, može se razmotriti smanjenje doze na 40 µg/kg/dan. Kada se problemi s podnošljivošću stabiliziraju, dozu treba povećati na 120 µg/kg dnevno.

Tablica 2 prikazuje jačinu i broj kapsula koje treba svakodnevno davati, na temelju tjelesne težine kako bi se postigla približna doza od 40 µg/kg dnevno.

Tablica 2: Broj kapsula odeviksibata potrebnih kako bi se postigla nominalna doza od 40 µg/kg dnevno

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza u µg	Broj kapsula od 200 µg		Broj kapsula od 400 µg
4 do < 7,5	200	1	ili	nije primjenjivo
7,5 do < 12,5	400	2	ili	1
12,5 do < 17,5	600	3	ili	nije primjenjivo
17,5 do < 25,5	800	4	ili	2
25,5 do < 35,5	1200	6	ili	3
35,5 do < 45,5	1600	8	ili	4
45,5 do < 55,5	2000	10	ili	5
≥ 55,5	2400	12	ili	6

Jačina/broj kapsula ispisani **podebljanim slovima** preporučuju se na temelju predviđene jednostavnosti uzimanja. Ukoliko je potrebno, bilo koju od četiri jačine kapsula može se po potrebi kombinirati kako bi se postigla nominalna doza.

U bolesnika za koje se ne može utvrditi korist od liječenja nakon 6 mjeseci kontinuiranog svakodnevnog liječenja odeviksibatom treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze odeviksibata bolesnik mora zaboravljenu dozu uzeti što prije, ali pazeći da ne uzme više od jedne doze na dan.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni odeviksibata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kojima je potrebna hemodijaliza. Međutim, zbog zanemarivog izlučivanja putem bubrega, nije potrebna prilagodba doze za te bolesnike (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Odeviksibat nije dovoljno ispitan u bolesnika koji imaju teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C). Zbog minimalne apsorpcije nije potrebna prilagodba doze. Savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika u završnom stadiju bolesti jetre ili progresiji do dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost odeviksibata u djece mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

KAYFANDA je namijenjena za peroralnu primjenu. Uzima se ujutro, uz jelo ili natašte (vidjeti dio 5.2).

Predviđeno je da se veće kapsule od 200 µg i 600 µg otvore i posipaju po hrani ili u tekućinu, ali mogu se i progutati cijele.

Predviđeno je da se manje kapsule od 400 µg i 1200 µg progutaju cijele, ali mogu se i otvoriti i posipati po hrani ili u tekućinu.

Ako se kapsula guta cijela, bolesnika treba uputiti da je uzima ujutro uz čašu vode.

Primjena u kašastoj hrani

Ako će se kapsule otvarati i posipati po kašastoj hrani, bolesnika/njegovatelja treba uputiti da postupi na sljedeći način:

- staviti u zdjelicu malu količinu (30 ml/2 žlice) kašaste hrane (jogurta, kaše od jabuka, zobene kaše, pirea banane, pirea mrkve, pudinga s okusom čokolade ili pudinga od riže). Hrana treba biti sobne temperature ili hladnija
- kapsulu držati vodoravno za oba kraja, zakrenuti u suprotnim smjerovima i rastaviti je kako bi se peleti istresli u zdjelicu s kašastom hranom. Kapsule treba lagano lupkati kako bi se istresli svi peleti
- ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak
- žlicom nježno umiješati istreseni sadržaj kapsule u kašastu hranu
- neposredno nakon miješanja uzeti čitavu dozu. Ne čuvati smjesu za naknadnu uporabu
- nakon uzimanja doze popiti čašu vode
- zbrinuti sve prazne ovojnice kapsule.

Primjena u tekućinama (zahtijeva primjenu štrcaljke za usta)

Ako će se kapsule otvarati i posipati u tekućinu, bolesnika/njegovatelja treba uputiti da postupi na sljedeći način:

- kapsulu držati vodoravno za oba kraja, zakrenuti u suprotnim smjerovima i rastaviti je kako bi se peleti istresli u malu šalicu za miješanje. Kapsule treba lagano lupkati kako bi se istresli svi peleti
- ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak
- dodati 1 čajnu žličicu (5 ml) tekućine prikladne za dob (na primjer, majčino mlijeko, mliječna formula za dojenčad ili voda). Pustiti da peleti odstoje u tekućini približno 5 minuta kako bi se potpuno namočili (peleti se neće otopiti).
- nakon 5 minuta, cijeli vrh štrcaljke za usta staviti u šalicu za miješanje. Polako povući klip štrcaljke radi uvlačenja smjese tekućine i peleta u štrcaljku. Nježno potisnuti klip prema dolje radi istiskivanja smjese tekućine i peleta natrag u šalicu za miješanje. To ponoviti 2 do 3 puta radi postizanja potpunog miješanja peleta i tekućine (peleti se neće otopiti).
- povlačenjem klipa do kraja štrcaljke, uvući cijeli sadržaj u štrcaljku.
- staviti vrh štrcaljke u djetetova usta između jezika i obraza, pa potom nježno potisnuti klip prema dolje radi istiskivanja smjese između djetetova jezika i obraza. Ne istiskivati smjesu tekućine i peleta u stražnji dio djetetova grla, jer to može uzrokovati nagon za povraćanje ili gušenje.
- ako išta od smjese tekućine i peleta ostane u šalici za miješanje, ponoviti prethodni korak dok se ne primijeni cjelokupna doza. Ne čuvati smjesu za naknadnu uporabu.
- nakon davanja doze dati majčino mlijeko, mliječnu formulu za dojenčad ili drugu tekućinu prikladnu za dob.
- zbrinuti sve prazne ovojnice kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Enterohepatička cirkulacija

Mehanizam djelovanja odeviksibata zahtijeva očuvanu enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina i prijenos žučnih soli u žučne kanaliće. Stanja, lijekovi ili kirurški postupci koji narušavaju gastrointestinalni motilitet ili enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina, uključujući prijenos žučnih soli u žučne kanaliće, mogu smanjiti djelotvornost odeviksibata.

Proljev

Kao česta nuspojava kod uzimanja odeviksibata prijavljen je proljev. Proljev može uzrokovati dehidraciju. Bolesnike treba redovno pratiti kako bi se osigurala primjerena hidracija tijekom epizoda

proljeva (vidjeti dio 4.8). U slučaju dugotrajnog proljeva može biti potreban privremeni ili trajni prekid liječenja.

Praćenje jetre

Povećanje razine aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamil transferaze (GGT) i bilirubina zabilježeno je u bolesnika koji su primali odeviksibat (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti testove jetrene funkcije prije započinjanja liječenja i tijekom liječenja odeviksibatom.

Za bolesnike s povišenim testovima funkcije jetre i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) potrebno je razmotriti češće praćenje.

Apsorpcija vitamina topivih u masti

Prije započinjanja liječenja odeviksibatom za sve se bolesnike preporučuje procjena razina vitamina topivih u masti (vitamina A, D, E) i međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR), uz praćenje u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Ako se dijagnosticira nedostatak vitamina topivih u masti, potrebno je propisati nadomjesnu terapiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vitamini topivi u masti

U kliničkim ispitivanjima uočene su smanjene razine vitamina topivih u masti u nekih bolesnika koji su primali odeviksibat. Potrebno je pratiti razine vitamina topivih u masti (vidjeti dio 4.4).

Interakcije lijekova posredovane transporterima

Odeviksibat je supstrat za efluksni transporter P-glikoprotein (P-gp). U odraslih zdravih ispitanika istodobna primjena itakonazola, snažnog inhibitora P-glikoproteina, dovela je do povećanja izloženosti u plazmi pri primjeni jedne doze od 7200 µg odeviksibata za približno 50 do 60 %. To se povećanje ne smatra klinički značajnim. U *in vitro* ispitivanjima nisu utvrđene druge potencijalno značajne interakcije lijekova posredovane transporterima (vidjeti dio 5.2).

Interakcije lijekova posredovane citokromom (CYP) P450

U *in vitro* ispitivanjima odeviksibat nije pokazao indukciju enzima CYP (vidjeti dio 5.2).

U *in vitro* ispitivanjima pokazalo se da je odeviksibat inhibitor enzima CYP3A4/5 (vidjeti dio 5.2).

U odraslih zdravih ispitanika istodobna primjena odeviksibata smanjila je površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) oralno primijenjenog midazolama (supstrata enzima CYP3A4) za 30 %, a izloženost 1-OH-midazolamu za manje od 20 %, što se ne smatra klinički značajnim.

Ursodeoksikolatna kiselina (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) i rifampicin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s UDCA-om i rifampicinom.

Lipofilni lijekovi

U ispitivanju interakcija s lipofilnim kombiniranim oralnim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (0,03 mg) i levonorgestrel (0,15 mg) provedenom u odraslih zdravih žena, istodobna primjena odeviksibata nije utjecala na AUC levonorgestrela te je smanjila AUC etinilestradiola za 17 %, što se ne smatra klinički značajnim. Nisu provedena ispitivanja interakcije s drugim lipofilnim lijekovima, pa se stoga ne može isključiti učinak na apsorpciju drugih lijekova topljivih u mastima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih bolesnika. Ne očekuju se razlike između odrasle i pedijatrijske populacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja odeviksibatom.

Trudnoća

Podaci o primjeni odeviksibata u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena odeviksibata tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se odeviksibat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne postoje dostatni podaci o izlučivanju odeviksibata u mlijeko životinja (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je donijeti odluku ili o prestanku dojenja ili o prestanku liječenja/suzdržavanju od liječenja odeviksibatom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne učinke na plodnost ili reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Odeviksibat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s ALGS-om liječenih odeviksibatom bila je proljev (36,5 %). Druge prijavljene nuspojave bile su bol u trbuhu (17,3 %), blago do umjereno povećanje testova jetrene funkcije (kombinirana incidencija od 17,3 %), smanjenje razine vitamina D (13,5 %) i vitamina E (9,6 %) te povraćanje (5,8 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 navodi nuspojave identificirane u bolesnika s ALGS-om.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3.: Učestalost prijavljenih nuspojava u bolesnika s ALGS-om

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojava
--	------------	-----------

Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev bol u abdomenu ^{a*}
	često	povraćanje*
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatomegalija, povišena razina alanin aminotransferaze*, povišena razina aspartat aminotransferaze*, povišena razina gama-glutamil transferaze*, povišena razina bilirubina u krvi*
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	nedostatak vitamina D*
	često	nedostatak vitamina E*

^aUključuje bol u gornjem dijelu abdomena

*Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s probavnim sustavom

Najčešće prijavljivana nuspojava bila je proljev, uglavnom blage do umjerene težine i bez ozbiljnosti. Nekoliko je bolesnika zbog proljeva zahtijevalo privremeni prekid liječenja i rehidraciju (vidjeti dio 4.4). Ostale prijavljene gastrointestinalne nuspojave bile su bol u abdomenu i povraćanje, blage do umjerene težine i u većini slučajeva ograničenog trajanja.

Poremećaji jetre i žuči

Najčešće jetrene nuspojave bile su povećanje razine bilirubina u krvi, ALT-a, AST-a i GGT-a. Većina tih odstupanja bila je blaga i nisu bila ozbiljna, a povećanja vrijednosti nisu bila indikativna za lijekovima izazvanu ozljedu jetre. Uočena su povišenja razina jetrenih enzima i bilirubina zbog jetrene patofiziologije ALGS-a, stoga se preporučuje praćenje testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Zbog smanjenog otpuštanja žučnih kiselina u crijeva i rizika od malapsorpcije, pedijatrijski bolesnici s ALGS-om s kroničnom kolestazom izloženi su riziku od nedostatka vitamina topivih u masti čak i uz suplementaciju (vidjeti dio 4.4). Smanjenje razine vitamina primijećeno je tijekom dugotrajnog liječenja odeviksibatom; većina ovih bolesnika odgovorila je na odgovarajuću suplementaciju vitamina. Sveukupno, malo je bolesnika imalo nedostatak vitamina topivih u masti koji je bio otporan na suplementaciju. Ti su događaji bili blagog intenziteta i nisu doveli do prekida liječenja ili prekida uzimanja odeviksibata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do simptoma koji su posljedica pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka lijeka, a to je uglavnom proljev.

Najveća doza primijenjena u zdravih odraslih ispitanika u kliničkim ispitivanjima iznosila je 10 000 µg odeviksibata kao jedna doza, i bila je bez ikakvih štetnih posljedica.

U slučaju predoziranja potrebno je liječiti simptome te uvesti odgovarajuće potporne mjere, sukladno potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na žuč i jetreno tkivo; ostali lijekovi koji djeluju na žuč, ATK oznaka: A05AX05

Mehanizam djelovanja

Odeviksibat je reverzibilan, potentan, selektivan inhibitor ilealnih transportera žučne kiseline (engl. *ileal bile acid transporter*, IBAT).

Odeviksibat djeluje lokalno u distalnom ileumu, gdje smanjuje ponovni unos žučnih kiselina i povećava klirens žučnih kiselina putem kolona, čime se smanjuje koncentracija žučnih kiselina u serumu. Stupanj smanjenja koncentracija žučnih kiselina u serumu nije u korelaciji sa sistemskom farmakokinetikom.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost odeviksibata u bolesnika s ALGS-om ocijenjena je u dvama ispitivanjima faze III. Ispitivanje A4250-012 (ASSERT) bilo je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u 52 bolesnika s potvrđenom dijagnozom ALGS-a. Bolesnici su randomizirani 2:1 u skupinu koja je primala 120 µg/kg/dan odeviksibata ili placebo i stratificirani su prema dobi pri randomizaciji (< 10 godina i ≥ 10 do < 18 godina). Bolesnici čije su vrijednosti ALT-a bile veće od 10 × gornje granice normale (GGN) ili vrijednosti ukupnog bilirubina veće od 15 × GGN na probiru bili su isključeni iz ASSERT ispitivanja.

Bolesnici koji su završili ispitivanje ASSERT ispunjavali su uvjete za ulazak u ispitivanje A4250-015 (ASSERT-EXT), 72-tjedni otvoreni nastavak ispitivanja. Rezultati su analizirani za ASSERT i objedinjeni za ispitivanja ASSERT i ASSERT-EXT, predstavljajući 96-tjedno liječenje za bolesnike koji su završili liječenje odeviksibatom u oba ispitivanja.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ASSERT bila je promjena u ocjeni težine česanja od početne vrijednosti do 6. mjeseca (21. do 24. tjedan) na temelju najlošije ocjene česanja dobivene ishodom koji je prijavio promatrač (engl. *observer-reported outcome*, ObsRO). Česanje je bilo ocjenjivano jedanput ujutro i jedanput uvečer primjenom ljestvice od 5 bodova (0 - 4).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena razina žučne kiseline u serumu od početne vrijednosti do prosjeka vrijednosti u 20. i 24. tjednu. Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu od početne vrijednosti do kraja liječenja za parametre spavanja (ocijenjeno pomoću ljestvice od 5 bodova (0 - 4)), koncentraciju ukupnog kolesterola i liječnikovu ocjenu ksantoma.

Medijan (raspon) dobi bolesnika u ispitivanju ASSERT iznosio je 5,45 (0,5 do 15,5) godina; 51,9 % bolesnika bili su muškog spola, a njih 82,7 % bili su bijelci. Uz to, 92,3 % bolesnika imalo je mutaciju JAG1 (engl. *Jagged canonical NOTCH ligand 1*), a 7,7 % njih imalo je mutaciju NOTCH2. Prije početka liječenja, 98,1 % bolesnika liječeno je istodobnim antipruriticima, uključujući UDCA (88,5 %). Ukupno je 51 (98,1 %) od 52 bolesnika imao umjereno oštećenje funkcije jetre, a 1 (1,9 %) (placebo skupina) je imao teško oštećenje funkcije jetre prema klasifikaciji Child-Pugh C. Početna srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) iznosila je 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Početne srednje vrijednosti (SD) razina ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina iznosile su 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l, odnosno 55,14 (47,911) µmol/l. Početna srednja vrijednost (SD) ocjene česanja (raspon: 0 - 4) i koncentracije žučnih kiselina u serumu bile su slične u bolesnika liječenih odeviksibatom (2,80 [0,520], odnosno 237,4 [114,88] µmol/l) i u bolesnika koji su primali placebo (3,01 [0,636], odnosno 246,1 [120,53] µmol/l).

U Tablici 4. predstavljeni su rezultati promjene od početne vrijednosti za prosječnu ocjenu češanja na temelju ocjena ObsRO do 6. mjeseca (21. do 24. tjedan) i rezultati promjene od početne vrijednosti za žučne kiseline u serumu do prosječnih vrijednosti 20. i 24. tjedna.

Tablica 4.: Usporedba ključnih rezultata za djelotvornost za odeviksibat u odnosu na placebo tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja (ASSERT)

	Placebo (N = 17)	Odeviksibat 120 µg/kg/dan (N = 35)
Promjena od početne vrijednosti za prosječnu ocjenu češanja^a do 6. mjeseca (21. do 24. tjedan) liječenja		
srednja vrijednost LS (95% CI) ^b	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (95% CI) ^b		-0,88 (-1,44; -0,33)
dvostrana p-vrijednost ^b		0,0025
Promjena od početne vrijednosti za koncentraciju žučnih kiselina u serumu (µmol/l) do prosjeka 20. i 24. tjedna liječenja		
srednja vrijednost LS (95% CI) ^b	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (1,33; -47,56)
razlika srednje vrijednosti LS u odnosu na placebo (95% CI) ^b		-112,74 (-178,78; -46,69)
dvostrana p-vrijednost ^b		0,0012

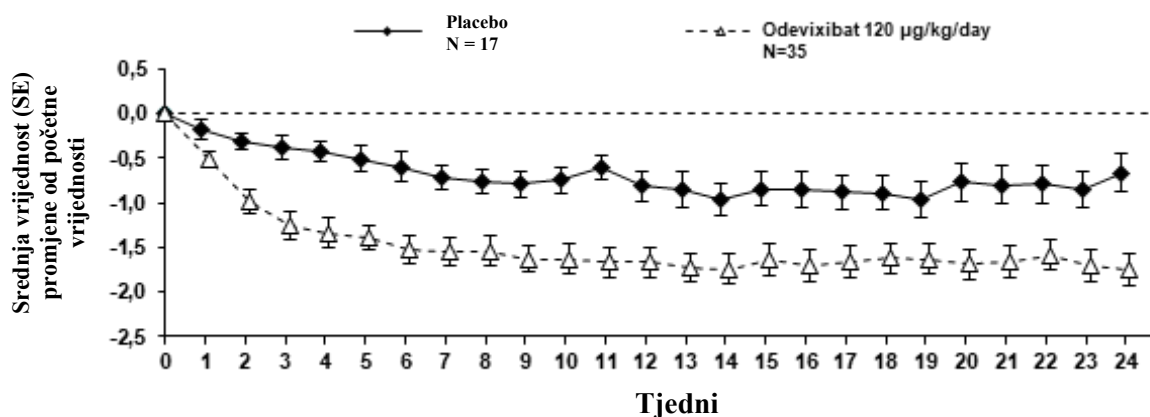
CI: Interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); Srednja vrijednost LS = srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*)

^a Na temelju ishoda koji je prijavio promatrač (ObsRO), koji je validirana ljestvica od 0–4 koju ispunjavaju njegovatelji (0 = nikakvo do 4 = vrlo teško), gdje su se promjene $\geq 1,0$ pokazale klinički značajnima.

^b Analize se temelje na mješovitom modelu s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed-model repeated measures*, MMRM) s ocjenom češanja na početku mjerenja ili koncentracijom žučnih soli u serumu na početku mjerenja (kako je primjenjivo za mjeru ishoda) kao kovarijatom, te stratifikacijom prema dobi na početku mjerenja (< 10, ≥ 10 godina) i direktnim bilirubinom na početku mjerenja (samo ocjena češanja), liječenom skupinom, vremenom (mjeseci/posjete) i interakcijom liječenja i vremena kao fiksnim učincima.

Na slikama 1 i 2 grafički su prikazane srednje vrijednosti promjene (standardna pogreška, engl. *standard error*, SE) od početne vrijednosti prosječnih ocjena češanja bolesnika u svakoj liječenoj skupini tijekom svakog tjedna odnosno koncentracije žučnih kiselina u serumu bolesnika u svakoj liječenoj skupini tijekom svakog mjeseca.

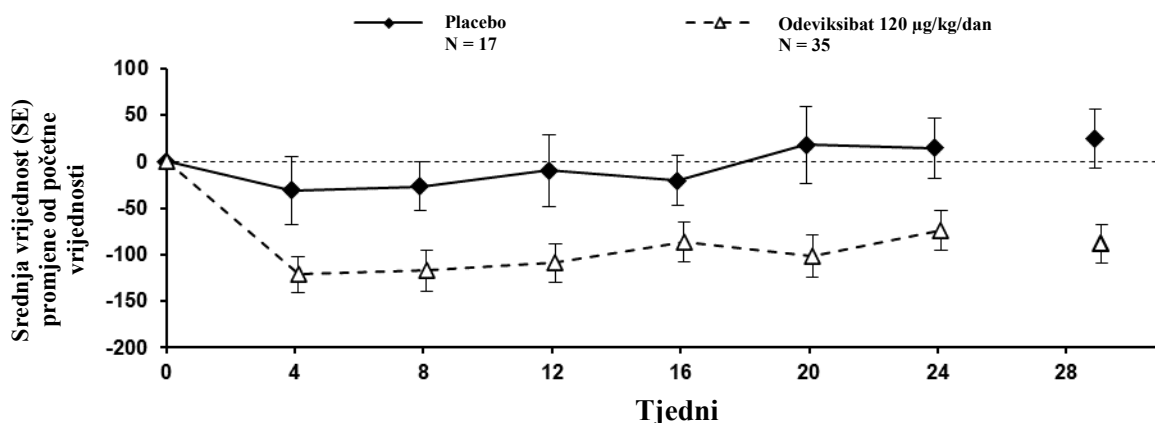
Slika 1: Srednja vrijednost ($\pm$ SE) promjene u ocjeni težine pruritusa (češanja) tijekom vremena, u odnosu na početnu vrijednost (ASSERT)



Broj bolesnika

Placebo	17	17	17	16	17	17	17	17	17	16	16	16	15	15	16	15	16	17	17	16	16	16	17	16
120 µg/kg/dan	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

Slika 2: Srednja vrijednost ($\pm$ SE) promjene u koncentracijama ($\mu\text{mol/l}$) žučnih kiselina u serumu tijekom vremena, u odnosu na početnu vrijednost (ASSERT)



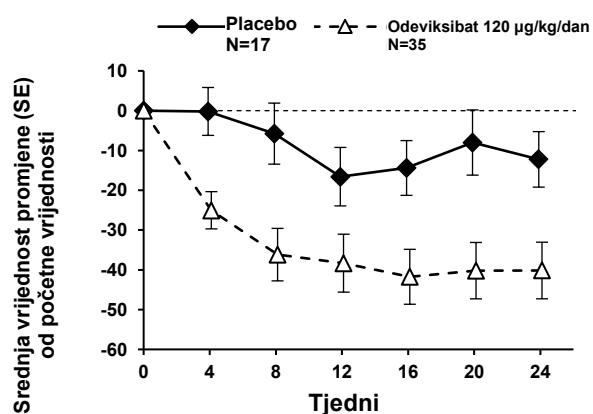
Broj bolesnika

Placebo	17	16	15	16	17	15	16	17
120 µg/kg/dan	35	34	35	35	35	35	33	35

Dosljedno s rezultatima poboljšanja za težinu pruritusa (češanja), odeviksibat je doveo do poboljšanja za višestruke parametre spavanja. Na slici 3 je grafički prikaz srednjih vrijednosti promjena (SE) od početne vrijednosti za poboljšanja u dva od parametara spavanja u liječenoj skupini za svaki mjesec, uključujući postotak dana kada je primijenjena pomoć za usnivanje i ocjenu umora tokom dana. Slični rezultati opaženi su tijekom vremena za postotak dana kada je dijete trebalo smirivanje da bi zaspalo i postotak dana kada je dijete spavalo s njegovateljem.

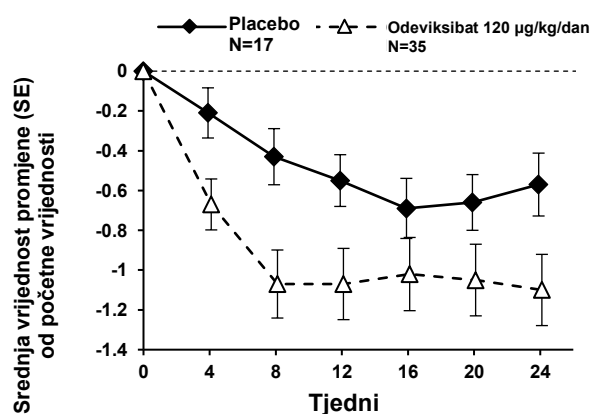
Slika 3: Srednja vrijednost ($\pm$ SE) promjene u parametrima spavanja tijekom vremena, u odnosu na početnu vrijednost (ASSERT)

Postotak dana s pomoći za usnivanje



Broj bolesnika							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dan	35	33	34	33	34	34	33

Ocjena umora



Broj bolesnika							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dan	35	34	34	34	33	35	34

Ukupno 44 (85 %) od 52 bolesnika koji su primili odeviksibat u ispitivanjima faze 3 završilo je razdoblje liječenja od 72 tjedna u ASSERT-EXT ispitivanju. Medijan trajanja liječenja odeviksibatom

za 52 bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faze 3 bio je 99,79 tjedana i kretao se do 2,5 godine. Sveukupno 45 (87 %) od 52 bolesnika primalo je odeviksibat > 72 tjedna, a 32 bolesnika (64 %) primalo je > 96 tjedana liječenja.

Nastavljeno liječenje odeviksibatom u dozi od 120 µg/kg/dan tijekom ASSERT-EXT dovelo je do daljnjih poboljšanja u ocjeni pruritusa s rezultatima za objedinjenu populaciju u periodu od 69. do 72. tjedna (n = 43) koji pokazuju srednje vrijednosti (SD) promjene u odnosu na početnu vrijednost od -1,95 (0,838). Za 31 bolesnika koji su primali odeviksibat u oba ispitivanja faze 3 i imali dostupne podatke za analizu, uočeno je kontinuirano poboljšanje u periodu od 93. do 96. tjedna sa srednjom vrijednosti (SD) promjene od početne vrijednosti od -2,18 (0,876). Smanjenje razine žučnih kiselina u serumu održalo se u 72. tjednu, kada je srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost bila -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml; n = 44). Među tih 30 bolesnika koji su primali odeviksibat u oba ispitivanja faze 3 i imali su podatke dostupne za analizu u 96. tjednu, promjena u odnosu na početnu vrijednost u razinama žučnih kiselina u serumu bila je -123,9 µmol/l (-50,6 µg/ml). Poboljšanja parametara spavanja, razine kolesterola u serumu i ksantoma održala su se tijekom dugotrajnog liječenja.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija odeviksibata nakon peroralne primjene je minimalna; podaci o apsolutnoj bioraspoloživosti u ljudi nisu dostupni, a procijenjena relativna bioraspoloživost iznosi < 1 %. Vršna koncentracija odeviksibata u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od 1 do 5 sati. Opažene izloženosti u pedijatrijskih bolesnika (dob između 0,756 i 17,1 godina, tjelesna težina od 5,6 do 58 kg) ograničene su na najniže vrijednosti; za dozu od 120 µg/kg/dan najniže vrijednosti bile su ispod granice detekcije za 40 % uzoraka u bolesnika s ALGS-om. Srednja vrijednost C_{max} u pedijatrijskoj populaciji bolesnika s ALGS-om za dozu od 120 µg/kg dnevno iznosi 1,13 ng/ml, a srednja vrijednost AUC-a iznosi 13,2 ng × h/ml. Nakon primjene jedne doze dnevno nije primijećeno nakupljanje odeviksibata.

Učinak hrane

Sistemska izloženost odeviksibatu nije prediktor za djelotvornost. Stoga se ne smatra potrebnom prilagodba doze za učinke hrane. Istodobno uzimanje obroka s visokim udjelom masnoća (800 - 1000 kalorija s približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka iz masti) dovelo je do smanjenja vrijednosti C_{max} i AUC_{0-24} od približno 72 % i 62 % u usporedbi s primjenom u uvjetima natašte. Kada je odeviksibat posipan po kaši od jabuka, uočena su smanjenja vrijednosti C_{max} i AUC_{0-24} od približno 39 % i 36 % u usporedbi s primjenom u uvjetima natašte. Uzimajući u obzir izostanak farmakokinetičkog/farmakodinamičkog odnosa i potrebu za posipanjem sadržaja kapsule odeviksibata na hranu za mlađu djecu, odeviksibat se može davati s hranom.

Distribucija

Odeviksibat se više od 99 % vezuje na proteine ljudske plazme. Srednja vrijednost volumena distribucije u bolesnika s ALGS-om predviđa se da će iznositi 1160 l. Geometrijska sredina volumena distribucije prilagođenog prema tjelesnoj težini za ALGS iznosi 57,9 l/kg.

Biotransformacija

Odeviksibat se minimalno metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Nakon primjene jedne peroralne doze od 3000 µg radioaktivno obilježenog odeviksibata u zdravih odraslih osoba, prosječni postotak dane doze nađen u stolici iznosio je 82,9 % u stolici; manje od 0,002 % izlučeno je u urinu. Utvrđeno je da više od 97 % fekalne radioaktivnosti čini nepromijenjeni odeviksibat.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) u bolesnika s ALGS-om predviđa se da će iznositi 212 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka će iznositi približno 4,75 sati. Geometrijska sredina prividnog klirensa prilagođenog prema tjelesnoj težini za ALGS iznosi 10,5 l/h/kg.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti C_{max} i AUC_{0-t} povećavaju se s povećanjem doza na način proporcionalan dozi; međutim, s obzirom na visoku interindividualnu varijabilnost od približno 40 %, proporcionalnost dozi ne može se točno procijeniti.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U skladu s mehanizmom i mjestom djelovanja odeviksibata u probavnom sustavu, nije uočen nikakav odnos između sistemske izloženosti i kliničkih učinaka. Nadalje, nije bilo moguće utvrditi odnos doze i odgovora za ispitani raspon doze od 10-200 µg/kg dnevno i farmakodinamičke parametre 7α-hidroksi-4-kolesten-3-on (C4) i faktor rasta fibroblasta 19 (FGF19).

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici odeviksibata s obzirom na dob, spol ili rasu.

Oštećenje funkcije jetre

Svi bolesnici s ALGS-om imali su određeni stupanj oštećenja funkcije jetre zbog bolesti. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) imali su usporedivu farmakokinetiku u usporedbi s drugim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) imali su 77,0 % niži CL/F u odnosu na bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre ili bez oštećenja funkcije jetre, a izloženost odeviksibatu je bila 4 do 9 puta veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Vrijednost AUC u plazmi pri 120 µg/kg/dan u bolesnika sa stadijem Child-Pugh A bila je u rasponu od 1,52 do 10,4 ng × h/ml, a u bolesnika sa stadijem Child-Pugh B bila je između 5,50 i 74,5 ng × h/ml. Iako su vrijednosti CL/F bile niže, a vrijednosti volumena distribucije više u bolesnika sa stadijem Child-Pugh B u usporedbi s drugim ispitanicima, nije opaženo nakupljanje odeviksibata, a sigurnosni profil između tih skupina bolesnika bio je usporediv. Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne postoje klinički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, ali očekuje se da je učinak oštećenja funkcije bubrega blag s obzirom na nisku sistemska izloženost i činjenicu da se odeviksibat ne izlučuje u urinu.

In vitro ispitivanja

U *in vitro* ispitivanjima odeviksibat nije inhibirao enzime CYP: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ili 2D6 pri klinički značajnim koncentracijama, ali pokazalo se da je inhibitor enzima CYP3A4/5.

Odeviksibat ne inhibira transportere P-gp, protein rezistencije raka dojke (BCRP), transportere organskih aniona (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportere organskih kationa (OCT2) te transportere za izbacivanje više lijekova i toksina (MATE1 ili MATE2-K).

Odeviksibat je supstrat gastrointestinalnog efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp), ali nije supstrat BCRP-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U gravidnih novozelandskih bijelih kunića uočen je rani porod/pobačaj u dvije ženke koje su primale odeviksibat tijekom razdoblja fetalne organogeneze pri faktoru izloženosti $\geq 1,6$ očekivane kliničke izloženosti (na temelju koncentracije ukupnog odeviksibata u plazmi AUC_{0-24}). Smanjenja tjelesne težine majke i unosa hrane uočena su u svim skupinama doza (prolazno pri razinama izloženosti od 0,5 puta one pri očekivanoj dozi).

Počevši od razine izloženosti od 0,5 puta klinička izloženost u ljudi (na temelju AUC_{0-24} ukupnog odeviksibata u plazmi), za 7 fetusa (1,3 % svih fetusa izloženih odeviksibatu) u svim skupinama doziranja utvrđeno je da imaju kardiovaskularne mane (odnosno, ventrikularni divertikulum, premala klijetka i prošireni luk aorte). Takve deformacije nisu uočene kada se odeviksibat davao gravidnim štakorima. S obzirom na nalaze na kunićima, ne može se isključiti učinak odeviksibata na kardiovaskularni razvoj.

Odeviksibat nije imao učinak na ispitivanja reproduktivne sposobnosti, plodnosti, razvoja embrija i fetusa ili ispitivanja prenatalnog/postnatalnog razvoja na štakorima pri izloženosti većoj za 133 puta od predviđene kliničke izloženosti (na temelju AUC_{0-24} ukupnog odeviksibata u plazmi), uključujući mlade štakore (izloženost 63 puta veća od predviđene izloženosti u ljudi).

Ne postoje dostatni podaci o izlučivanju odeviksibata u mlijeko životinja. U ispitivanjima na životinjama nije se mjerila prisutnost odeviksibata u majčinu mlijeku. Izloženost je dokazana u mladunaca ženki koje su dojile u ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u štakora (3,2 - 52,1 % koncentracije odeviksibata u plazmi ženki koje doje). Stoga je moguće da je odeviksibat prisutan u majčinu mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Mikrokristalična celuloza
Hipromeloza

Ovojnica kapsule

KAYFANDA 200 µg i 600 µg tvrde kapsule
Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Žuti željezov oksid (E172)

KAYFANDA 400 µg i 1200 µg tvrde kapsule
Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Žuti željezov oksid (E172)
Crveni željezov oksid (E172)

Boja za označivanje

Šelak
Propilenglikol
Crni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja.

Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu..>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon davanja odobrenja (PASS): Kako bi se dodatno ispitala dugoročna sigurnost primjene odeviksibata u liječenju kolestatskog pruritusa kod Alagilleovog sindroma (ALGS) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci ili starijih, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesnika liječenih odeviksibatom u dobi od 6 mjeseci ili starijih s Alagilleovim sindromom (ALGS).	Godišnja interim izvješća podnose se zajedno s godišnjim ponovnim ocjenama.
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti odeviksibata u liječenju kolestatskog pruritusa u bolesnika s Alagilleovim sindromom u dobi od 6 mjeseci ili starijih, nositelj odobrenja će svake godine dostavljati ažurirane informacije o svim novim informacijama koje se tiču sigurnosti i djelotvornosti odeviksibata.	Godišnje (unutar godišnje ponovne ocjene)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 200 MIKROGRAMA****1. NAZIV LIJEKA**

KAYFANDA 200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1854/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

KAYFANDA 200 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 200 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

KAYFANDA 200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1854/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 400 MIKROGRAMA****1. NAZIV LIJEKA**

KAYFANDA 400 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1854/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

KAYFANDA 400 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 400 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

KAYFANDA 400 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1854/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 600 MIKROGRAMA****1. NAZIV LIJEKA**

KAYFANDA 600 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1854/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

KAYFANDA 600 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 600 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

KAYFANDA 600 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1854/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1200 MIKROGRAMA****1. NAZIV LIJEKA**

KAYFANDA 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1854/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

KAYFANDA 1200 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI ZA 1200 MIKROGRAMA

1. NAZIV LIJEKA

KAYFANDA 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1854/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

KAYFANDA 200 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 400 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 600 mikrograma tvrde kapsule
KAYFANDA 1200 mikrograma tvrde kapsule
odeviksibat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je KAYFANDA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek KAYFANDA
3. Kako uzimati lijek KAYFANDA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek KAYFANDA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je KAYFANDA i za što se koristi

Što je KAYFANDA

KAYFANDA sadrži djelatnu tvar odeviksibat. Ovaj lijek pomaže s uklanjanjem žučnih kiselina, koje se nalaze u probavnoj tekućini koja se zove žuč, tekućini koja se stvara u jetri i pomaže razgraditi masti u crijevima. Nakon pomoći u probavi, žučne kiseline se iz crijeva vraćaju u jetru.

Za što se Kayfanda koristi

KAYFANDA se koristi za liječenje svrbeža uzrokovanog nakupljanjem žuči u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih koji imaju Alagilleov sindrom (ALGS).

ALGS je rijetka genetska bolest koja može zahvatiti više različitih dijelova tijela, uključujući jetru, srce, oči, lice, kosti, krvne žile i bubrege. U bolesnika s tim sindromom smanjen je protok žuči, što dovodi do nakupljanja žučnih kiselina u krvi i u jetri (kolestaze), što se s vremenom pogoršava i često je praćeno teškim svrbežom.

Kako djeluje KAYFANDA (odeviksibat)

Djelatna tvar lijeka Kayfanda, odeviksibat, smanjuje unos žučnih kiselina iz tankog crijeva. To im omogućuje izlazak iz tijela stolicom i sprječava njihovo nakupljanje u jetri. Na taj način odeviksibat smanjuje količinu žučnih kiselina prisutnih u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek KAYFANDA

Nemojte uzimati lijek KAYFANDA

- ako ste alergični na odeviksibat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek KAYFANDA u sljedećim slučajevima:

- ako imate jako smanjenu funkciju jetre
- ako imate smanjene probavne funkcije želuca ili crijeva ili smanjeni protok žučnih kiselina između jetre, žučnog mjehura i tankog crijeva zbog lijekova, kirurških zahvata ili drugih bolesti osim ALGS-a. To može smanjiti učinak odeviksibata.

Ako tijekom uzimanja lijeka KAYFANDA dobijete proljev, obratite se svojem liječniku. Ukoliko imate proljev, pijte puno tekućine kako biste spriječili dehidraciju.

Povišene vrijednosti jetrenih enzima mogu se vidjeti u rezultatima pretraga funkcije jetre tijekom liječenja lijekom KAYFANDA. Prije započinjanja liječenja lijekom KAYFANDA i tijekom liječenja, Vaš liječnik će provjeriti funkciju Vaše jetre. Ako imate povišene vrijednosti rezultata pretraga funkcije jetre, Vaš liječnik može preporučiti češće praćenje.

Prije i tijekom liječenja, Vaš liječnik može provjeriti Vaše razine vitamina A, D i E u krvi te vrijednost koja se naziva međunarodni normalizirani omjer ili INR (engl. *international normalised ratio*), koja mjeri Vaš rizik od krvarenja.

Djeca

KAYFANDA se ne preporučuje kod dojenčadi mlađe od 6 mjeseci jer nije poznato je li lijek siguran i učinkovit u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i KAYFANDA

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Liječenje odeviksibatom može utjecati na apsorpciju vitamina topivih u masti, kao što su vitamini A, D i E.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovoga lijeka.

Ne preporučuje se primjena lijeka KAYFANDA tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Nije poznato može li se odeviksibat izlučiti u majčino mlijeko i utjecati na dijete. Vaš liječnik pomoći će Vam da odlučite trebate li prestati dojiti ili izbjegavati liječenje odeviksibatom s obzirom na korist dojenja za dijete i korist odeviksibata za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek KAYFANDA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati lijek KAYFANDA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u kontroli uznapredovale bolesti jetre sa smanjenim protokom žuči.

Koliko lijeka KAYFANDA trebate uzeti

- Vaša doza odeviksibata temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Vaš će liječnik izračunati točnu količinu i jačinu kapsula koje trebate uzimati.
- Preporučeno doziranje je 120 mikrograma odeviksibata po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno (do najviše 7200 mikrograma jedanput dnevno). Ako imete proljev koji traje ≥ 3 dana, smatra se teškim ili zahtjeva intravensku (IV) hidraciju, liječnik može preporučiti smanjenje doze na 40 mikrograma odeviksibata po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno.

Ako lijek ne poboljša Vaše stanje nakon 6 mjeseci kontinuirane dnevne primjene, liječnik će Vam preporučiti zamjensko liječenje.

Kako uzimati lijek KAYFANDA

Uzimajte kapsule jedanput dnevno, ujutro, uz jelo ili natašte.

Sve se kapsule mogu progutati cijele s čašom vode ili otvoriti i posipati po hrani ili tekućini prikladnoj za dob (na primjer, majčino mlijeko, mliječna formula za dojenčad ili voda).

Predviđeno je da se veće kapsule od 200 i 600 mikrograma otvore i posipaju po hrani ili tekućini prikladnoj za dob, ali mogu se i progutati cijele.

Predviđeno je da se manje kapsule od 400 i 1200 mikrograma progutaju cijele, ali mogu se i otvoriti i posipati po hrani ili tekućini prikladnoj za dob.

Detaljne upute o tome kako otvoriti kapsule i posipati ih po hrani ili tekućini mogu se pronaći na kraju ovih uputa o lijeku.

Ako uzmete više lijeka KAYFANDA nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka KAYFANDA, obratite se liječniku.

Mogući simptomi predoziranja su proljev i problemi sa želucem i crijevima.

Ako ste zaboravili uzeti lijek KAYFANDA

Ako ste propustili uzeti lijek KAYFANDA, uzmite zaboravljenu dozu što je prije moguće, ali nemojte uzeti više od jedne doze dnevno.

Ako prestanete uzimati lijek KAYFANDA

Nemojte prestati uzimati lijek KAYFANDA bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u abdomenu (trbuhu)

često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- povećana jetra

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek KAYFANDA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Lijekove nikada ne bacajte u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što KAYFANDA sadrži

- Djelatna tvar je odeviksibat.
Jedna tvrda kapsula lijeka KAYFANDA 200 mikrograma sadrži 200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka KAYFANDA 400 mikrograma sadrži 400 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka KAYFANDA 600 mikrograma sadrži 600 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).
Jedna tvrda kapsula lijeka KAYFANDA 1200 mikrograma sadrži 1200 mikrograma odeviksibata (u obliku seskvihidrata).

- Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule

Mikrokristalična celuloza, hipromeloza

Ovojnica kapsule

KAYFANDA 200 mikrograma i 600 mikrograma tvrde kapsule

Hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172)

KAYFANDA 400 mikrograma i 1200 mikrograma tvrde kapsule

Hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172)

Tinta za označivanje

Šelak, propilenglikol, crni željezov oksid (E172)

Kako lijek KAYFANDA izgleda i sadržaj pakiranja

KAYFANDA 200 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom boje bjelokosti i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A200” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 400 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom narančaste boje i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „A400” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 600 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom boje bjelokosti; oznaka „A600” otisnuta je u crnoj boji.

KAYFANDA 1200 mikrograma tvrde kapsule:

Kapsule veličine 3 (15,9 mm × 5,82 mm) s neprozirnom kapicom i tijelom narančaste boje; oznaka „A1200” otisnuta je u crnoj boji.

Tvrde kapsule KAYFANDA zapakirane su u plastičnoj bočici (bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE)) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja. Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

Proizvođač

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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**

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

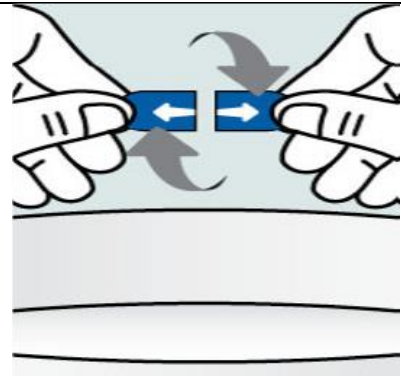
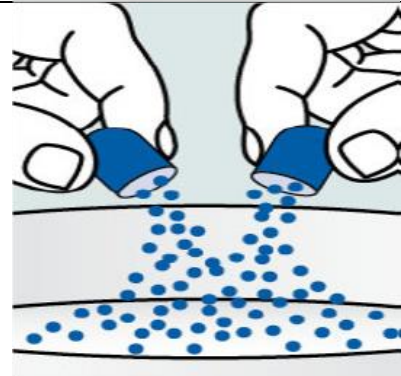
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute

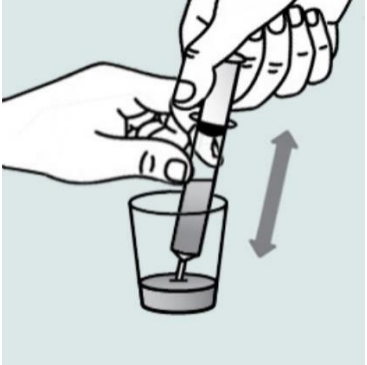
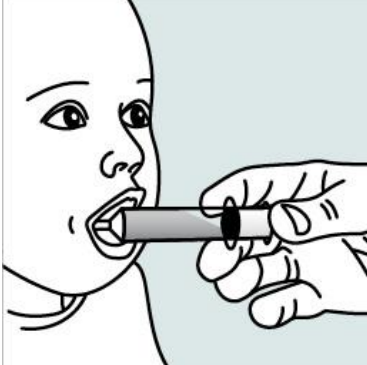
Upute za otvaranje kapsule i posipanje sadržaja po hrani:

1. korak: Stavite u zdjelicu malu količinu kašaste hrane (2 žlice/30 ml jogurta, kaše od jabuka, pirea banane ili mrkve, pudinga od čokolade, pudinga od riže ili zobene kaše). Hrana treba biti sobne temperature ili hladnija.

	2. korak: • Držite kapsulu vodoravno za oba kraja i zakrenite u suprotnim smjerovima.
	3. korak: • Rastavite kapsulu kako biste sadržaj istresli u zdjelicu s kašastom hranom. • Lagano lupkajte po kapsuli kako biste bili sigurni da su svi peleti istreseni. • Ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule, treba ponoviti prethodni korak.
	4. korak: • Nježno umiješajte sadržaj kapsule u kašastu hranu.
• Neposredno nakon miješanja uzmite čitavu dozu. Nemojte čuvati smjesu za naknadnu uporabu. • Nakon uzimanja doze popijte čašu vode. • Zbrinite prazne dijelove kapsule.	

Upute za otvaranje kapsule i posipanje sadržaja u tekućinu prikladnu za dob

Ako nemate prikladnu štrcaljku za usta za primjenu kod kuće, obratite se svom ljekarniku.

	1. korak: • Držite kapsulu vodoravno za oba kraja i zakrenite u suprotnim smjerovima. • Rastavite kapsulu kako biste sadržaj istresli u malu šalicu ili čašicu. Peleti neće proći kroz otvore bočice ili dječje šalice s poklopcem. • Lagano lupkajte po kapsuli kako biste bili sigurni da su svi peleti istreseni. Sve ovo ponovite ako je za postizanje doze potrebno više od jedne kapsule.
	• Dodajte 1 čajnu žličicu (5 ml) tekućine prikladne za dob (na primjer, majčino mlijeko, mliječna formula za dojenčad ili voda). • Pustite da peleti odstoje u tekućini približno 5 minuta kako bi se potpuno namočili (peleti se neće otopiti).
	2. korak: • Nakon 5 minuta, cijeli vrh štrcaljke za usta stavite u šalicu za miješanje. • Polako povucite klip štrcaljke radi uvlačenja smjese tekućine i peleta u štrcaljku. Nježno potisnite klip prema dolje radi istiskivanja smjese tekućine i peleta natrag u šalicu za miješanje. Učinite to 2 do 3 puta radi postizanja potpunog miješanja peleta i tekućine.
	3. korak: • Povlačenjem klipa do kraja štrcaljke za usta, uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku.
	4. korak: • Stavite vrh štrcaljke za usta u djetetova usta između jezika i obraza, pa potom nježno potisnite klip prema dolje radi istiskivanja smjese tekućine i peleta između djetetova jezika i obraza. Ne istiskujte smjesu tekućine i peleta u stražnji dio djetetova grla, jer to može uzrokovati nagon za povraćanje ili gušenje.
• Ako išta od smjese peleta i tekućine ostane u šalici za miješanje, ponovite 3. i 4. korak dok se ne primijeni cjelokupna doza. • Neposredno nakon miješanja dajte čitavu dozu. Nemojte čuvati smjesu tekućine i peleta za naknadnu uporabu.	

- Nakon davanja doze dajte majčino mlijeko, mliječnu formulu za dojenčad ili drugu tekućinu prikladnu za dob.
- Zbrinite prazne ovojnice kapsula.