

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat (a mellékhatások jelentésének módjairól lásd a 4.8 pontot).

1. A GYÓGYSZER NEVE

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula

200 mikrogramm odevixibatnak megfelelő odevixibat-szeszkvihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula

400 mikrogramm odevixibatnak megfelelő odevixibat-szeszkvihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula

600 mikrogramm odevixibatnak megfelelő odevixibat-szeszkvihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula

1200 mikrogramm odevixibatnak megfelelő odevixibat-szeszkvihidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula

0-ás méretű (21,7 mm × 7,64 mm) kapszula, elefántcsontszínű, átlátszatlan kupak és fehér, átlátszatlan kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A200” jelzéssel.

KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula

3-as méretű (15,9 mm × 5,83 mm) kapszula, narancssárga, átlátszatlan kupak és fehér, átlátszatlan kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A400” jelzéssel.

KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula

0-ás méretű (21,7 mm × 7,64 mm) kapszula, elefántcsontszínű, átlátszatlan kupak és kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A600” jelzéssel.

KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula

3-ás méretű (15,9 mm × 5,82 mm) kapszula, narancssárga, átlátszatlan kupak és kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A1200” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KAYFANDA az Alagille-szindróma (ALGS) során jelentkező cholestaticus eredetű pruritus kezelésére javallt 6 hónapos vagy idősebb betegeknél (lásd a 4.4 és az 5.1 pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag ALGS kezelésében járatos szakorvos kezdheti meg és felügyelheti.

Adagolás

Az odevixibat javasolt dózisa naponta egyszer 120 µg/ttkg, szájon át, reggel bevéve. Az odevixibat étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az 1. táblázat mutatja a testtömeg alapján naponta alkalmazandó kapszulák hatáserősségét és darabszámát, körülbelül 120 µg/ttkg/nap dózis eléréséhez, maximum 7200 µg-os napi dózis mellett.

1. táblázat: A 120 µg/ttkg/nap névleges dózis eléréséhez szükséges odevixibat kapszulák száma

Testtömeg (kg)	Össz-dózis µg-ban	600 µg-os kapszulák száma		1200 µg-os kapszulák száma
4 és <7,5 között	600	1	vagy	N.a.
7,5 és <12,5 között	1 200	2	vagy	1
12,5 és <17,5 között	1 800	3	vagy	N.a.
17,5 és <25,5 között	2 400	4	vagy	2
25,5 és <35,5 között	3 600	6	vagy	3
35,5 és <45,5 között	4 800	8	vagy	4
45,5 és <55,5 között	6 000	10	vagy	5
≥ 55,5	7 200	12	vagy	6

A **félkövérrel** szedett kapszula hatáserősség/darabszám az alkalmazás várható egyszerűsítése alapján ajánlott mennyiség. Ha szükséges, a négy különböző hatáserősségű kapszula bármelyike kombinálható a névleges dózis eléréséhez.

N.a. – nem értelmezhető (not applicable)

Dóziscsökkentés

Megfontolható a dózis 40 µg/ttkg/napra csökkentése, ha a tolerálhatóság kapcsán problémák merülnek fel, (3 napig tartó, súlyosnak minősülő vagy intravénás hidratálást igénylő hasmenés (lásd 4.4 pont)), amelyek egyéb okokkal nem magyarázhatók. Amikor a tolerálhatósági probléma stabilizálódik, vissza kell emelni a dózist 120 µg/ttkg/napra.

A 2. táblázat mutatja a testtömeg alapján naponta alkalmazandó kapszulák hatáserősségét és darabszámát, körülbelül 40 µg/ttkg/nap dózis eléréséhez.

2. táblázat: A 40 µg/ttkg/nap névleges dózis eléréséhez szükséges odevixibat kapszulák száma

Testtömeg (kg)	Össz-dózis µg-ban	200 µg-os kapszulák száma		400 µg-os kapszulák száma
4 és <7,5 között	200	1	vagy	N.a.
7,5 és <12,5 között	400	2	vagy	1
12,5 és <17,5 között	600	3	vagy	N.a.
17,5 és <25,5 között	800	4	vagy	2
25,5 és <35,5 között	1 200	6	vagy	3
35,5 és <45,5 között	1 600	8	vagy	4
45,5 és <55,5 között	2 000	10	vagy	5
≥ 55,5	2 400	12	vagy	6

A **félkövérrel** szedett kapszula hatáserősség/darabszám az alkalmazás várható egyszerűsítése alapján ajánlott mennyiség. Ha szükséges, a négy különböző hatáserősségű kapszula bármelyike kombinálható a névleges dózis eléréséhez.

N.a. – nem értelmezhető (not applicable)

Azoknál a betegeknél, akiknél odevixibattal történő 6 hónapig tartó, folyamatos napi kezelést követően sem állapíthatók meg a kezelés előnyei, alternatív kezelést kell mérlegelni.

Kihagyott adag

Ha kimaradt egy adag odevixibat, a kihagyott adagot a betegnek, amint lehetséges, be kell vennie, de a napi egyszeri adagot nem szabad túllépni.

Vesekárosodás

Enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az odevixibat mérsékelt vagy súlyos fokú vesekárosodásban, vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízist igénylő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az elhanyagolható mértékű renális kiválasztódás miatt azonban ezeknél a betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd az 5.2 pontot).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd a 4.4 és 5.2 pontot).

Nincs elegendő rendelkezésre álló adat a súlyos fokú májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegekre vonatkozóan az odevixibattal. A minimális felszívódás miatt nincs szükség dózismódosításra. Mindazonáltal végstádiumú májbetegségben vagy a dekompenzáció progressziója esetén a betegek szoros monitorozása javasolt (lásd a 4.4 pontot).

Gyermekek

Az odevixibat biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A KAYFANDA szájon át alkalmazandó. Reggel, étkezés közben vagy az étkezéstől függetlenül kell bevenni (lásd az 5.2. pontot).

A nagyobb, 200 µg-os és 600 µg-os kapszulákat fel kell nyitni és az ételre vagy folyadékba kell szórni, de egészben is lenyelhetők.

A kisebb, 400 µg-os és 1200 µg-os kapszulákat egészben kell lenyelni, azonban ezek is felnyithatók és rászórhatók az ételre vagy folyadékba.

A kapszula egyben történő lenyelése esetén a beteget arra kell utasítani, hogy azt egy pohár vízzel vegye be reggel.

Bevétel lágy ételben

A kapszulák felnyitásához és lágy ételbe szórásához a beteget a következőkre kell utasítani:

- Tegyen kis mennyiségű (30 ml/2 evőkanál) lágy ételt (joghurt, almaszósz, zabkása, banánpüré, sárgarépapüré, csokoládépuding vagy rizspuding) egy tálba. Az ételnek szobahőmérsékletűnek vagy az alatti hőmérsékletűnek kell lennie.
- Fogja meg a kapszulát vízszintesen a két végénél, csavarja meg ellentétes irányba, húzza szét, és szórja belőle a pelleteket a lágy ételt tartalmazó tálba. A kapszulát finoman meg kell ütügetni, hogy minden pellet kiessen belőle.
- Ismétlje meg az előző lépést, ha az adag bevételéhez egynél több kapszulára van szükség.
- Egy kanál segítségével óvatosan keverje el a pelleteket a lágy ételben.
- Összekeverés után azonnal adja be a teljes adagot. Ne tegye el a keveréket későbbi felhasználás céljából.
- Az adag bevétele után igyon egy pohár vizet.
- Dobja ki az összes üres kapszulahéjat.

Bevétel folyadékban (szájfecskendő használata szükséges)

A kapszulák felnyitásához és folyadékba szórásához a beteget vagy a gondozót a következőkre kell utasítani:

- Fogja meg a kapszulát vízszintesen a két végénél, csavarja meg ellentétes irányba, húzza szét, és szórja belőle a pelleteket egy kis méretű keverőcsészébe. A kapszulát finoman meg kell ütügetni, hogy minden pellet kiessen belőle.
- Ismétlje meg az előző lépést, ha az adag bevételéhez egynél több kapszulára van szükség.
- Adjon hozzá 1 teáskanál (5 ml) ételkornak megfelelő folyadékot (például anyatejet, csecsemőtápszert vagy vizet). Hagyja a pelleteket a folyadékban körülbelül 5 percre, hogy teljesen átnedvesedhessenek (a pelletek nem oldódnak fel).
- 5 perc elteltével helyezze a szájfecskendő hegyét a keverőcsésze aljába. Lassan húzza felfelé a fecskendő dugattyúját, hogy felszívja a folyadék/pellet keverékét a fecskendőbe. Óvatosan nyomja be ismét a dugattyút, hogy visszajuttassa a folyadék/pellet keverékét a keverőcsészébe. Ismétlje ezt meg 2-3 alkalommal, hogy teljesen összekeverje a pelleteket és a folyadékot (a pelletek nem oldódnak fel).
- Szívja fel a teljes mennyiséget a szájfecskendőbe úgy, hogy a fecskendő végéig kihúzza a dugattyút.
- Helyezze a szájfecskendő hegyét a gyermek szájának elejébe, a nyelv és a szájüreg oldalsó része közé, majd óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a folyadék/pellet keverékét befecskendezze a gyermek nyelve és szájürege oldalsó része közé. Ne fecskendezze a folyadék/pellet keverékét a gyermek torkának hátsó részére, mert az öklendezést és fulladást okozhat.
- Ha marad valamennyi folyadék/pellet keverék a keverőcsészében, ismétlje addig az előző lépést, amíg be nem adta a teljes adagot. A keverék nem tehető el későbbi felhasználás céljából.
- A beadás után adjon inni anyatejet, csecsemőtápszert vagy egyéb, az ételkornak megfelelő folyadékot.
- Dobja ki az összes üres kapszulahéjat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Enterohepaticus cirkuláció

Az odevixibat hatásmechanizmusának feltétele az epesavak és epesók transzportjának megtartott enterohepaticus körforgása az epe canaliculusok irányába. Az gastrointestinalis rendszer motilitását vagy az epesavak enterohepaticus körforgását – beleértve az epesók epe canaliculusok felé történő transzportját is – befolyásoló állapotok, gyógyszerek vagy sebészeti eljárások csökkenthetik az odevixibat hatásosságát.

Hasmenés

Az odevixibat szedésekor gyakori mellékhatásként hasmenést jelentettek. A hasmenés kiszáradáshoz vezethet. A hasmenéses epizódok során a betegeket rendszeresen monitorozni kell a megfelelő hidratáltság biztosítása érdekében (lásd a 4.8 pontot). Tartós hasmenés esetén a kezelés megszakítása vagy leállítása válhat szükségessé.

A májfunkció monitorozása

Emelkedett GOT- (glutamát-oxálacetát-transzamináz), GPT- (glutamát-piruvát-transzamináz), GGT- (gamma-glutamil-transzferáz) és bilirubinszinteket figyeltek meg az odevixibat-kezelt betegeknél (lásd a 4.8 pontot). Ellenőrizni kell a májfunkciókat az odevixibat-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Emelkedett májfunkciós teszt eredmények esetén és súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegeknél fontolóra kell venni a májfunkció gyakori monitorozását.

Zsírban oldódó vitaminok felszívódása

A standard klinikai gyakorlat szerinti monitorozás mellett az odevixibat-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt felmérni a zsírban oldódó vitaminok (A-, D- és E-vitaminok) szintjét és a nemzetközi normalizált rátát (INR). Ha zsírban oldódó vitamin-hiányt diagnosztizálnak, kiegészítő terápiát kell előírni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Zsírban oldódó vitaminok

A klinikai vizsgálatok során egyes, odevixibatot kapó betegeknél a zsíroldékony vitaminok csökkent szintjét figyelték meg. A zsíroldékony vitaminok szintjét monitorozni kell (lásd a 4.4 pontot).

Transzporter-mediált gyógyszerkölsönhatások

Az odevixibat az efflux transzporter P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Egészséges felnőtt személyeknél az erős P-gp-inhibitor itrokonazol egyidejű alkalmazása körülbelül 50–60%-kal növelte az odevixibat egyszeri 7200 µg-os adagjának plazmaexpozícióját. Ezt a növekedést nem tekintik klinikailag jelentősnek. *In vitro* körülmények között nem azonosítottak más, esetleg releváns transzporter-mediált kölsönhatást (lásd az 5.2 pontot).

Citokróm (CYP) P450-mediált kölsönhatások

In vitro körülmények között az odevixibat nem indukálta a CYP enzimeket (lásd az 5.2 pontot).

In vitro vizsgálatok során az odevixibatról kimutatták, hogy a CYP3A4/5 gátlószere (lásd az 5.2 pontot).

Egészséges, felnőtt személyeknél az odevixibat egyidejű alkalmazása 30%-kal csökkentette az szájon át alkalmazott midazolám (a CYP3A4 egyik szubsztrátjának) görbe alatti területét (AUC-t), illetve kevesebb mint 20%-kal csökkentette az 1-OH-midazolám-expozíciót, ami nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Urzodezoxikolsav (UDCA) és rifampicin

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat az UDCA-ra és a rifampicinre vonatkozóan.

Lipofil gyógyszerek

Egy interakciós vizsgálatban etinilösztadiolt (0,03 mg) és levonorgesztrelt (0,15 mg) tartalmazó, lipofil, kombinációs, szájon át alkalmazott fogamzásgátlót használó felnőtt, egészséges nőknél az

együttesen adott odevixibat nem befolyásolta a levonorgesztrel AUC-értékét, és 17%-kal csökkentette az etinilösztadiol AUC-értékét, ami nem tekinthető klinikailag relevánsnak. Nem végeztek interakciós vizsgálatokat más lipofil gyógyszerekkel, így nem zárható ki a más zsírban oldódó gyógyszerek abszorpcióját befolyásoló hatás.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttekkel végeztek. Várhatóan nincs különbség a felnőttek és a gyermekek, illetve serdülők között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az odevixibattal történő kezelés során.

Terhesség

Az odevixibat terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd az 5.3 pontot). Az odevixibat alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az odevixibat vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem áll rendelkezésre elegendő információ az odevixibat kiválasztódásával kapcsolatban az állatok anyatejébe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy az odevixibat-kezelést szakítják meg, illetve tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a humán termékenységre vonatkozóan. Állatkísérletek során nem igazoltak semmilyen közvetlen vagy közvetett hatást a termékenységre vagy a reprodukcióra (lásd az 5.3 pontot).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az odevixibat nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során odevixibattal kezelt ALGS-betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés volt (36,5%). Egyéb jelentett mellékhatások voltak a gyomorfájdalom (17,3%), a májfunkciós tesztek enyhe vagy mérsékelt emelkedése (együttes előfordulásuk 17,3%), valamint a D-vitamin-szint csökkenése (13,5%) és az E-vitamin-szint csökkenése (9,6%), valamint a hányás (5,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat az ALGS-ben szenvedő betegeknél azonosított mellékhatásokat sorolja fel.

A mellékhatások szervrendszer és előfordulási gyakoriság alapján vannak felsorolva. A gyakoriság az alábbi elfogadott kategóriák szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($\geq 1/10 - < 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Az ALGS-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások gyakorisága

MedDRA-szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasmenés hasi fájdalom ^{a*}
	Gyakori	hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	hepatomegalia GOT-szint-emelkedés* GPT-szint-emelkedés* gamma-GT emelkedés* szérum bilirubin emelkedés*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	D-vitamin-hiány
	Gyakori	E-vitamin-hiány

^aBeleértve a gyomortáji fájdalmat is.

*Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emésztőrendszeri mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés volt, amely többnyire enyhe vagy mérsékelt intenzitású és nem súlyos volt. Csak kevés beteg esetében volt szükség a hasmenés miatt a kezelés megszakítására és rehidrációra (lásd 4.4. pont). Egyéb észlelt emésztőrendszeri mellékhatások közé tartozott a hasi fájdalom és a hányás, amelyek enyhe vagy mérsékelt intenzitásúak voltak, és a legtöbb esetben rövid ideig tartottak.

Hepatobiliáris rendellenességek

A leggyakoribb májhoz kapcsolódó mellékhatás a szérum bilirubin-, GOT-, GPT- és GGT-szint emelkedése volt. Ezek többsége enyhe intenzitású és nem súlyos volt, és az emelkedések nem utaltak gyógyszer által kiváltott májkárosodásra. A májenzimek és a bilirubin szintjének emelkedése az ALGS alapbetegséghez kapcsolódó májpatofiziológiával hozható összefüggésbe, ezért a májfunkciós tesztek monitorozása javasolt (lásd 4.4. pont).

Anyagcsere- és táplálkozási rendellenességek

A bélbe történő csökkent epesav-kiválasztás és a felszívódási zavarok kockázata miatt az ALGS-ben szenvedő, krónikus cholestasisban szenvedő gyermekek még vitaminpótlás mellett is ki vannak téve a zsírban oldódó vitaminok hiányának (lásd 4.4. pont). Az odevixibattal végzett hosszú távú kezelés során csökkent vitaminszintet figyeltek meg; a legtöbb beteg a megfelelő vitaminkiegészítésre jól reagált. Összességében csak kevés betegnél alakult ki a zsírban oldódó vitaminok olyan hiánya, amely nem reagált a pótlásra. Ezek az események enyhe intenzitásúak voltak, és nem vezettek az odevixibat kezelés megszakításához vagy leállításához.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatáság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás hatására a gyógyszer ismert farmakodinámiás hatásainak fokozódásából eredő tünetek alakulhatnak ki, elsősorban hasmenés.

A klinikai vizsgálatokban egészséges felnőtt alanyoknak egyszeri adagként adott legmagasabb dózis 10 000 µg odevixibat volt, melynek nem voltak káros következményei.

Túladagolás esetén a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni és szükség esetén kiegészítő intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Epe- és májbetegségek gyógyszerei, az epebetegségek egyéb terápiás készítményei, ATC-kód: A05AX05

Az odevixibat az ileális epesav-transzporter (IBAT) reverzibilis, erős hatású, szelektív inhibitora.

Az odevixibat lokálisan, a distalis ileumban hatva csökkenti az epesavak visszavételét, illetve fokozza az epesavak ürítését a vastagbélben keresztül, így csökkentve a szérumban epesav-koncentrációját. A szérumban epesavszint csökkenésének mértéke nem korrelál a szisztémás PK-val.

Klinikai hatásosság

Az odevixibat hatásosságát ALGS-ben szenvedő betegeknél két III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az A4250-012 (ASSERT) vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyet 52, igazoltan ALGS diagnózissal rendelkező beteg bevonásával végeztek. A betegeket 2:1 arányban randomizálták, hogy 120 µg/ttkg/nap odevixibatot vagy placebót kapjanak, illetve a randomizáláskori életkor szerint (<10 éves, illetve ≥ 10 és < 18 év közötti) stratifikálták őket. Azon betegeket, akik GPT-értéke > 10 × normál felső határ (upper limit of normal, ULN) volt, vagy a bilirubinszintjük > 15 × ULN volt a szűréskor, kizárták az ASSERT vizsgálatból.

Az ASSERT vizsgálatot befejező betegek jogosultak voltak az A4250-015 (ASSERT-EXT) vizsgálatba való belépésre, amely egy 72 hetes, nyílt kiterjesztéses vizsgálat volt. Az eredményeket külön elemezték az ASSERT vizsgálatra, valamint összevontan az ASSERT és ASSERT-EXT vizsgálatokra, így azok a betegek, akik mindkét vizsgálatban befejezték az odevixibattal végzett kezelést, összesen 96 hét kezelés eredményeit képviselték.

Az ASSERT vizsgálat elsődleges végpontja a pruritus súlyossága pontszám változása volt a kiindulástól a 6. hónapig (21-24. hétig), a legrosszabb pruritus pontszám alapján, a vizsgáló által jelentett kimenetel (observer reported outcome, ObsRO) eszköz használatával. A pruritust reggel egyszer és este egyszer kellett felmérni egy 5 pontos skála (0–4) segítségével.

A fő másodlagos végpont a szérumban epesavszintjének változása volt a kiindulástól a 20. és 24. hét átlagáig. További másodlagos végpontok voltak többek között az alvási paraméterek (egy 5 pontos skála [0–4] segítségével mérték fel), az összcholeszterinszint és a xanthomák orvos általi felmérése alapján bekövetkezett változása a kiindulástól a kezelés végéig.

A betegek medián életkora (tartomány) az ASSERT vizsgálatban 5,45 (0,5–15,5) év volt, 51,9% volt férfi és 82,7% volt fehér bőrű. A betegek 92,3%-a rendelkezett a Jagged Canonical NOTCH Ligand 1 (JAG1) mutációval, és 7,7%-uk a NOTCH2 mutációval. Kiinduláskor a betegek 98,1%-a részesült

együttesen viszketés elleni gyógyszeres kezelésben, beleértve UDCA alkalmazását (88,5%). Összesen az 52 beteg közül 51 (98,1%) rendelkezett a Child–Pugh osztályozás szerinti mérsékelt májkárosodással és 1 (1,9%) (placebocsoport) súlyos májkárosodással. A becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate, eGFR) kiindulási átlagértéke (standard deviation, SD) 158,65 (51,437) ml/perc/1,73 m² volt. A GPT-, GOT- és össz-bilirubinszint kiindulási átlagértéke (SD) rendre 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l és 55,14 (47,911) µmol/l volt. A pruritus pontérték (tartomány: 0–4) és a szérumepeaszintek kiindulási átlagértékei (SD) hasonlóak voltak az odevixibattal kezelt (rendre 2,80 [0,520] és 237,4 [114,88] µmol/l) és a placebóval kezelt betegeknél (rendre 3,01 [0,636] és 246,1 [120,53] µmol/l).

A 6. táblázat bemutatja az átlagos pruritus pontszám változását a kiinduláshoz képest a 6. hónapig (21-24. hétig) az ObsRO felmérés alapján, valamint a szérumepeaszint változásának eredményét a kiindulástól a 20. és 24. heti eredmény átlagáig.

4. táblázat: A fő hatásossági eredmények összehasonlítása az odevixibat és a placebo között a 24 hetes kezelési időszak során (ASSERT vizsgálat)

	Placebo (N=17)	Odevixibat 120 µg/ttkg/nap (N=35)
A pruritus pontszám átlagos változása a kiindulástól a kezelés 6. hónapjáig (21-24. hétig)		
LS átlag (95%-os CI) ^b	–0,80 (–1,27; 0,33)	–1,69 (–2,04; –1,34)
LS átlag különbsége a placebohoz képest (95%-os CI) ^a		–0,88 (–1,44-tól –0,33-ig)
Kétoldali p-érték ^b		0,0025
A szérumepeaszint-koncentrációjának (µmol/l) változása a kiindulástól a 20. és 24. hét átlagáig		
LS átlag (95%-os CI) ^b	22,39 (–34,75; 79,52)	–90,35 (–1,33; –47,5)
LS átlag különbsége a placebohoz képest (95%-os CI) ^a		–112,74 (–178,78-től –46,69-ig)
Kétoldali p-érték ^b		0,0012

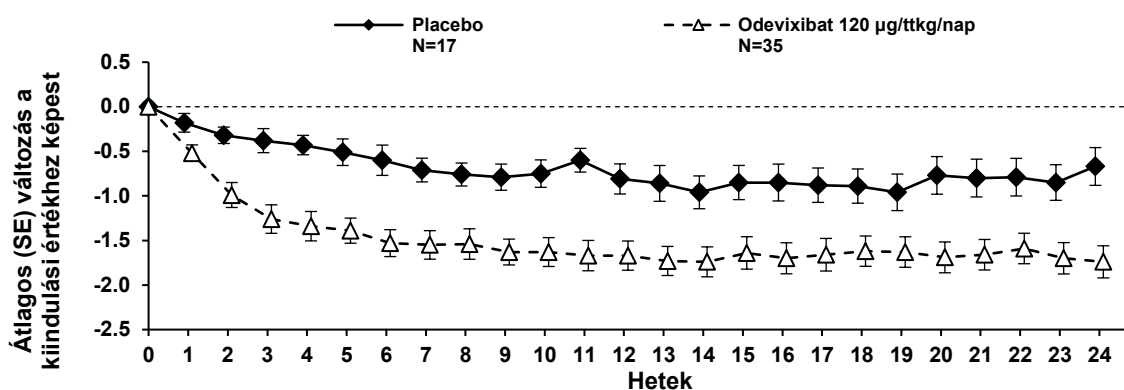
CI: konfidencia intervallum; LS átlaga = legkisebb négyzetek átlaga

^aAz ObsRO eszközön alapul, amely a gondozók által kitöltött validált 0-4 skála (0=nincs – 4=nagyon súlyos), ahol a ≥1,0-es változások klinikailag jelentősnek bizonyultak.

^bA legkisebb négyzetek módszerével nyert átlagok egy ismételt mérés kevert modell (MMRM) elemzése során, amelyben (a végponttól függően) a kiindulási pruritus pontszám vagy kiindulási szérumepeaszint értéke kovariánsként szerepel, a kiindulási életkori stratifikáció (< 10, ≥ 10 éves), kiindulási direkt bilirubin (csak a pruritus pontszámánál), kezelési csoport, idő (hónap vagy vizitszám) és kezelés-idő interakció pedig fix hatásként szerepelnek.

Az 1. és 2. ábra grafikusán jeleníti meg a kiindulástól tapasztalt átlagos változást (standard error, SE) a betegek pruritus pontszámában az egyes kezelési csoportokban az egyes hetekben, valamint a betegek szérumepeaszintjét az egyes kezelési csoportokban az egyes hónapokban.

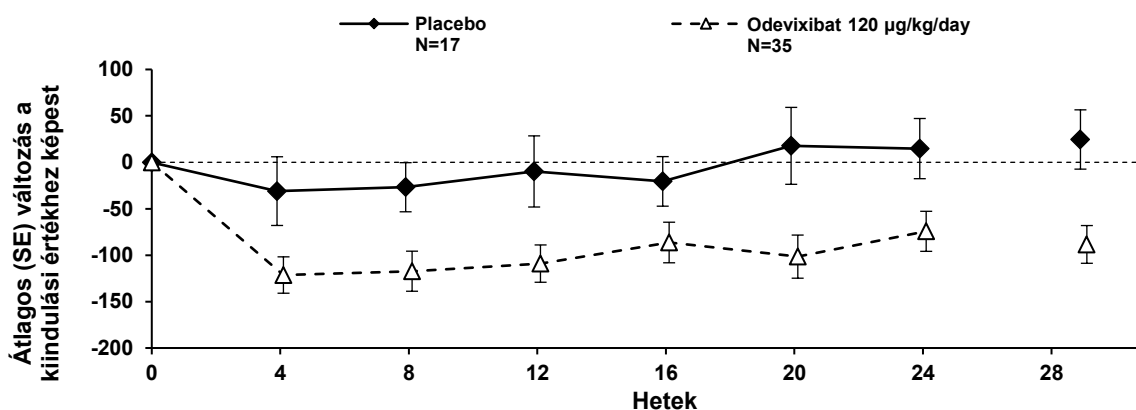
1. ábra: A pruritus (viszketés) súlyossági pontérték átlagos ($\pm$ SE) időbeli változása a kiindulási értékhez képest (ASSERT vizsgálat)



Betegek száma

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/ttkg/nap	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

2. ábra: A szérumban az epesav-koncentrációjának (μ mol/l) átlagos ($\pm$ SE) időbeli változása a kiindulási értékhez képest (ASSERT vizsgálat)

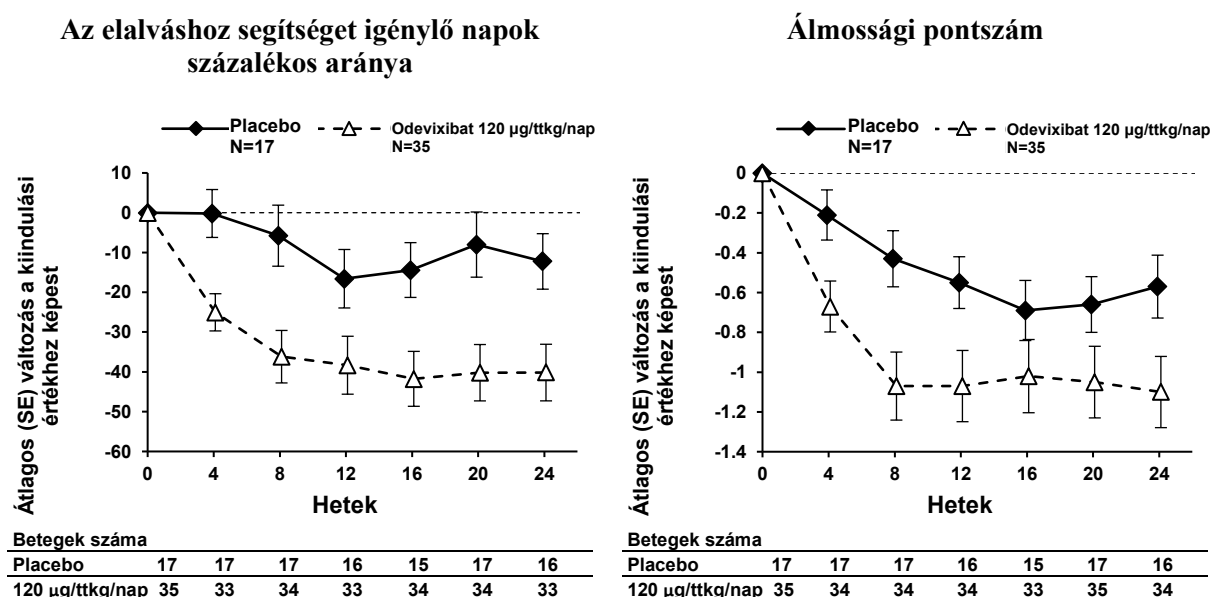


Betegek száma

Placebo	17	16	15	16	17	15	16	17
120 µg/ttkg/nap	35	34	35	35	35	35	33	35

A pruritus (viszketés) súlyosságában tapasztalt javulással összhangban az odevixibat több alvási paraméterben is javulást okozott. A 3. ábra grafikusán mutatja be az alvási paraméterek közül kettőnek a javulását a kiindulástól tapasztalt átlagos változás (SE) alapján kezelési csoportonként, minden egyes hónapra vonatkozóan; köztük azon napok százalékos arányát, amikor segítségre volt szükség az elalváshoz, valamint a nappali álmosági pontszámot. Hasonló eredményeket figyeltek meg azon napok százalékos arányának időbeli változásában, amikor a gyermeknek megnyugtatóra volt szüksége az elalváshoz, illetve azon napok százalékos arányának időbeli változásában, amikor a gyermek a gondviselőjével aludt.

3. ábra: Az alvási paraméterek átlagos ($\pm$ SE) időbeli változása a kiindulási értékhez képest (ASSERT vizsgálat)



Az 52 beteg közül, akik a 3. fázisú vizsgálatok során odevixibat-kezelést kaptak, összesen 44-en (85%) fejezték be a 72 hetes kezelési időszakot az ASSERT-EXT vizsgálatban. Az 52 beteg esetében a 3. fázisú vizsgálatok összesített adatai alapján az odevixibat-kezelés medián időtartama 99,79 hét volt, és akár 2,5 évig is eltarthatott. Összességében az 52 betegből 45-en (87%) több mint 72 hétig kaptak odevixibat-kezelést, míg 32-en (64%) több mint 96 hétig részesültek kezelésben.

Az ASSERT-EXT vizsgálatban folytatott napi 120 µg/ttkg odevixibat-kezelés további javulást eredményezett a pruritus pontszámában. Az összesített populáció 69–72. heti eredményei ($n = 43$) azt mutatták, hogy a kiindulási értékhez képest az átlagos (SD) változás $-1,95$ ($0,838$) volt. Azoknál a betegeknél, akik mindkét 3. fázisú vizsgálatban részesültek odevixibat-kezelésben, és akiknél rendelkezésre álltak az elemzéshez szükséges adatok ($n = 31$), a javulás a 93–96. hétig folytatódott, az átlagos (SD) változás a kiindulási értékhez képest $-2,18$ ($0,876$) volt.

A szérumepesavszint csökkenése a 72. héten is fennmaradt, ekkor az átlagos változás a kiindulási értékhez képest $-119,4$ µmol/l ($-48,8$ µg/mL; $n = 44$) volt. Azoknál a betegeknél, akik mindkét 3. fázisú vizsgálatban odevixibat-kezelést kaptak, és akiknél a 96. héten rendelkezésre álltak az elemzéshez szükséges adatok ($n = 30$), a szérumepesavszint változása $-123,9$ µmol/l ($-50,6$ µg/ml) volt.

A hosszú távú kezelés során a javulás fennmaradt az alvási paraméterekben, a szérum-koleszterinszintekben és a xanthomák állapotában is.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az odevixibat minimális mértékben szívódik fel szájon át történő alkalmazást követően; emberekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre abszolút biohasznosulási adatok, és a becsült relatív

biohasznosulás kevesebb mint 1%. Az odevixibat a plazma-csúcskoncentrációt ($C_{\max}$) 1–5 óra alatt éri el. A megfigyelt expozíció a gyermekgyógyászati betegeknél (0,756 és 17,1 éves életkor; 5,6 kg és 58 kg testtömeg között) a minimális szintekre korlátozódik; a 120 µg/ttkg/nap dózisonál a minimális szint a kimutatási szint alatt volt a minták 40%-ánál az ALGS-betegeknél. A gyermekgyógyászati ALGS populációban 120 µg/ttkg/nap dózis esetén az átlagos $C_{\max}$ -érték 1,13 ng/ml, az átlagos AUC-érték pedig 13,2 ng × h/ml volt. Napi egyszeri adagolást követően nem figyelték meg az odevixibat akkumulációját.

Az étkezés hatása

Az odevixibat szisztémás expozíciója nem jelzi előre a hatásosságot. Ezért az étkezés miatt nincs szükség a dózis módosítására. Magas zsírtartalmú ételek (800–1000 kalória, ahol a teljes kalóriatartalom körülbelül 50%-a származik zsírból) egyidejű bevitele esetén a $C_{\max}$ érték 72%-kal, az AUC₀₋₂₄ érték pedig 62%-kal csökkent az éhomi körülmények között történő alkalmazáshoz viszonyítva. Az odevixibatot almaszósyra szórva a $C_{\max}$ -érték 39%-os és az AUC₀₋₂₄-érték 36%-os csökkenését figyelték meg az éhomi körülmények között történő alkalmazáshoz viszonyítva. Figyelembe véve a farmakokinetikai (PK)/farmakodinámiás (PD) összefüggés hiányát, valamint, hogy az odevixibat kapszula tartalmát kisgyermekek esetén az ételre kell szórni, az odevixibat beadható az étellel együtt.

Eloszlás

Az odevixibat több mint 99%-a a humán plazmafehérjékhez kötődik. Az átlagos eloszlási térfogat (V/F) ALGS-betegeknél várhatóan 1160 liter. A testtömegre korrigált mértani átlag V/F érték ALGS esetén 57,9 l/kg.

Biotranszformáció

Az odevixibat az emberi szervezetben minimális mértékben metabolizálódik.

Elimináció

Egészséges felnőtteknél az izotóppal jelölt odevixibat egyszeri, 3000 µg-os orális adagjának beadását követően a beadott dózis átlagosan 82,9%-a volt a székletből visszanyerhető; a mennyiség kevesebb mint 0,002%-a volt visszanyerhető a vizeletből. A széklet radioaktivitásának több mint 97%-a változatlan odevixibatnak bizonyult.

Az átlagos látszólagos clearance (CL/F) érték ALGS-betegeknél várhatóan 212 l/óra, az átlagos felezési idő pedig megközelítőleg 4,75 óra. A testtömegre korrigált mértani átlag CL/F érték ALGS esetén 10,5 l/h/ttkg.

Linearitás/nonlinearitás

A $C_{\max}$ és AUC_{0-t} dózisarányos módon emelkedik az adagok emelésével; ugyanakkor az egyének közötti körülbelül 40%-os nagy variabilitás miatt nem lehet pontosan megbecsülni a dózismódosítást.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Az odevixibat hatásmechanizmusának és az emésztőtraktusban kifejtett hatásának megfelelően nincs összefüggés a szisztémás expozíció és a klinikai hatások között. Továbbá nem volt megállapítható dózis-válasz összefüggés a vizsgált dózistartományban (10–200 µg/ttkg/nap), valamint 7α-hidroxi-4 koleszten-3-one (C4) és a fibroblaszt növekedési faktor-19 (FGF19) farmakodinámiás paraméterek tekintetében sem.

Különleges betegcsoportok

Az odevixibat farmakokinetikájában nem észleltek klinikailag szignifikáns különbségeket az életkor, a nem vagy a rassz szerint.

Májkárosodás

Az összes ALGS-ben szenvedő betegnél a betegség miatt valamilyen fokú májkárosodás is fenn áll. Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az enyhe májkárosodással (Child–Pugh A) élő betegek farmakokinetikája összemérhető volt a normál májfunkciójú betegekével. A mérsékelt fokú májkárosodással (ChildPugh B) élő betegeknél 77,0%-kal alacsonyabb volt a CL/F értéke, mint az enyhe fokú májkárosodással élő vagy májkárosodással nem rendelkező betegeknél, és az odevixibat expozíciója 4-9-szer magasabb volt a mérsékelt fokú májkárosodás esetén. A plazma AUC-értéke 120 µg/ttkg/nap adagolásakor az 1,52 és 10,4 ng × óra/ml közötti tartományban volt a Child–Pugh A májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve az 5,5 és 74,5 ng × óra/ml közötti tartományban a Child–Pugh B májkárosodásban szenvedő betegnél. Bár a CL/F értékek alacsonyabbak, a V/F értékek pedig magasabbak voltak a Child-Pugh B májkárosodásban szenvedők esetében az egyéb alanyokhoz képest, nem figyelték meg az odevixibat akkumulálódását, és a biztonságossági profil hasonló volt a betegcsoportok között. A súlyos fokú májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegekkel kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Vesekárosodás

Nem állnak rendelkezésre adatok vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan, azonban a vesekárosodás hatása várhatóan kis mértékű, mivel a szisztémás expozíció szintje alacsony, és az odevixibat nem választódik ki a vizelettel.

In vitro vizsgálatok

In vitro vizsgálatokban az odevixibat klinikailag releváns koncentrációértékek mellett nem gátolta az 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és a 2D6 CYP-enzimeket, azonban kimutatták, hogy a CYP3A4/5 inhibitora.

Az odevixibat nem gátolja a P-gp-transzportereket, az emlőrák rezisztencia fehérjét (breast cancer resistance protein, BCRP), az organikus anion transzportert (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), a szerves kation transzportert (OCT2), illetve a multidrog- és toxintranszporter fehérjéket (MATE1 vagy MATE2-K).

Az odevixibat szubsztrátja a P-gp gasztrointesztinális efflux-transzporternek, de nem szubsztrátja a BCRP-nek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

Reprodukciós és fejlődésre gyakorolt toxicitás

Vemhes új-zélandi fehér nyulak esetén korai ellést/vetélést figyeltek meg két nyúl esetén, akik odevixibatot kaptak a magzati organogenezis időszaka alatt, a várható klinikai expozíció legalább 1,6-szorosának megfelelő expozíció mértékében (a plazma teljes odevixibat-szintjének AUC₀₋₂₄-értéke alapján). Mindegyik dózist kapott csoportban megfigyelték az anyák testtömegének és táplálékfogyasztásának csökkenését (átmeneti jelleggel, a várható dózis 0,5-szeresének megfelelő expozíció esetén).

A humán klinikai expozíció 0,5-szeresétől kezdve (a plazma teljes odevixibat-szintjének AUC₀₋₂₄-értéke alapján) az összes, dózist kapott csoportban 7 magzat esetén (az odevixibatnak kitett nőstények összes magzatának 1,3%-a) állapítottak meg cardiovascularis rendellenességeket (vagyis kamrai

diverticulumot, kisméretű kamrát és aortaív-tágulást). Nem figyeltek meg ilyen rendellenességeket az odevixibat vemhes patkányoknál történő alkalmazása esetén. A nyulaknál megfigyelt eredmények miatt nem zárható ki, hogy az odevixibat hatással van a cardiovascularis fejlődésre.

Patkányok esetén az odevixibat nem befolyásolta a reprodukív teljesítményt, a termékenységet, az embrionális-magzati fejlődést vagy prenatális/postnatalis fejlődési vizsgálatokat a várható klinikai expozíció 133-szorosának megfelelő expozíció mellett (a plazma teljes odevixibat-szintjének AUC_{0-24} -értéke alapján), beleértve a juvenilis állatokat is (a várható humán expozíció 63-szorosának megfelelő expozíció).

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az odevixibat kiválasztódásával kapcsolatban az állatok anyatejébe.

Nem végeztek állatkísérleteket az odevixibat anyatejben való jelenlétére vonatkozóan. A szoptató anyaállatok utódainak expozícióját igazolták egy patkányokkal végzett, pre- és postnatalis fejlődési toxicitási vizsgálatban (a szoptató anyaállatok odevixibat plazmakoncentrációjának 3,2–52,1%-a). Ezért lehetséges, hogy az odevixibat megjelenik az anyatejben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz
hipromellóz

Kapszulahéj

KAYFANDA 200 mikrogramm és 600 mikrogramm kemény kapszula
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramm és 1200 mikrogramm kemény kapszula
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Jelölő festék

sellak
propilénlikol
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály garanciazáras, gyermekbiztos polipropilén kupakkal.
Kiszerelés: 30 db kemény kapszula

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Esedékes adatok
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): Az odevixibat hosszú távú májbiztonságosságának további megfigyelése érdekében cholestaticus pruritus kezelésére Alagille-szindrómában (ALGS) 6 hónapos vagy idősebb betegeknél a forgalombahozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia egy vizsgálatot egy, 6 hónapos vagy annál idősebb, Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő betegeket tartalmazó betegségnyilvántartás adatai alapján, és be kell nyújtania annak eredményeit.	Az éves időközi jelentéseket az éves újraértékelésekkel együtt kell benyújtani.
Az odevixibat biztonságosságának és hatásosságának megfelelő nyomon követése érdekében az Alagille-szindrómában jelentkező cholestaticus pruritus kezelésében 6 hónapos vagy idősebb betegeknél a forgalombahozatali engedély jogosultjának évente frissítenie kell az odevixibat biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó új információkat.	Évente (az éves újraértékelésekkel együtt)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ 200 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

KAYFANDA 200 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE 200 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidrárt formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ 400 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

KAYFANDA 400 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE 400 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 600 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

KAYFANDA 600 mcg

16. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE 600 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ 1200 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1854/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

KAYFANDA 1200 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE 1200 MIKROGRAMMOS KISZERELÉSHEZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

30 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula
KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula
odevixibat

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ön is segíthet az előforduló mellékhatások bejelentésével (a mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további információt).

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a KAYFANDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KAYFANDA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a KAYFANDA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KAYFANDA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KAYFANDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a KAYFANDA?

A KAYFANDA hatóanyaga az odevixibat. Ez a gyógyszer fokozza az epesavaknak nevezett anyagok kiürülését a szervezetből. Az epesavak az epének nevezett emésztőnedv alkotóelemei, amit a máj termel, és a belekbe választódik ki, valamint segíti a bélben lévő zsírok lebontását. Az emésztés elősegítése után az epesavak felszívódnak a bélből, és visszakerülnek a májba.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a KAYFANDA?

A KAYFANDA-t az alábbiak kezelésére alkalmazzák:
az epesavak felhalmozódása okozta viszketés kezelésére Alagille-szindrómás (ALGS), 6 hónapos vagy idősebb betegeknél.

Az ALGS egy ritka genetikai betegség, amely a test számos részét érintheti, beleértve a májat, szívet, szemet, arcot, vázrendszert, ereket és a veséket. Ebben a szindrómában szenvedő betegeknél csökkent az epe áramlása, ami a vérben és a májban az epesavak felhalmozódásához (kolesztázis) vezet, és ami idővel súlyosbodik és gyakran súlyos viszketéssel társul.

Hogyan fejti ki hatását a KAYFANDA (odevixibat)?

A Kayfanda hatóanyaga, az odevixibat csökkenti az epesavak felszívódását a bélből. Ez lehetővé teszi, hogy az epesavak a széklettel kiürüljenek a szervezetből, és megakadályozza, hogy felhalmozódjanak a májban. Ezáltal az odevixibat csökkenti a vérben jelen lévő epesavak mennyiségét.

2. Tudnivalók a KAYFANDA szedése előtt

Ne szedje a KAYFANDA-t:

- ha allergiás az odevixibatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KAYFANDA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- súlyosan károsodott a májfunkciója;
- csökkent a gyomor- vagy bélműködése, vagy ha gyógyszerek, műtéti eljárások vagy az ALGS-től eltérő betegségek hatása miatt csökkent az epesavak áramlása a máj, az epehólyag és a vékonybél között. Ezek csökkenthetik az odevixibat hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha hasmenése alakul ki, mialatt KAYFANDA-t szed. Ha hasmenése van, így sok folyadékot a kiszáradás megelőzése érdekében.

A KAYFANDA-kezelés alatt a májfunkciós vizsgálatok során a májenzimek szintjének emelkedése figyelhető meg. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja májműködését a KAYFANDA-kezelés előtt és alatt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa gyakoribb ellenőrzést javasol, ha Önnél emelkedettek a májfunkciós vizsgálat eredményei.

A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa ellenőrizheti Önnél az A-, D- és E-vitaminok vérszintjét, illetve az INR nevű véralvadási paramétert értékét (nemzetközi normalizált arány, amely méri a vérzés kockázatát).

Gyermekek

A KAYFANDA nem ajánlott 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetén, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer biztonságos és hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a KAYFANDA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az odevixibat-kezelés befolyásolhatja a zsírban oldódó vitaminok, például az A-, D- és E-vitamin felszívódását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A KAYFANDA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Nem ismert, hogy az odevixibat átjut-e az anyatejbe és hatással van-e a csecsemőre. A kezelőorvosa segíteni fog Önnél eldönteni, hogy a szoptatást hagyja abba, vagy ne szedje az odevixibatot, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint az odevixibat-kezelés előnyét az anya szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KAYFANDA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a KAYFANDA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelést a csökkent epeürítéssel járó, progresszív májbetegségek kezelésében jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Mennyi KAYFANDA-t kell szednie?

Az odevixibat adagja a testtömegtől függ. Kezelőorvosa meg fogja állapítani a kapszulák számát és erősségét, amelyeket Önnek be kell vennie.

A készítmény ajánlott adagja

Naponta egyszer 120 mikrogramm odevixibat testtömeg-kilogrammonként (legfeljebb naponta egyszer 7200 mikrogrammig). Kezelőorvosa javasolhatja az adag naponta egyszer 40 mikrogramm odevixibat/testtömeg-kilogrammmra csökkentését, ha hasmenése van, amely ≥ 3 napig tart, súlyosnak tekinthető vagy intravénás hidratálást igényel.

Amennyiben a gyógyszer 6 hónapig tartó folyamatos napi kezelést követően nem javít az állapotán, kezelőorvosa alternatív kezelést fog ajánlani.

Hogyan alkalmazza a KAYFANDA-t?

A kapszulákat naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezésen kívül kell bevenni.

A kapszulákat egyben is lenyelheti egy pohár vízzel, vagy felnyithatja azokat és az ételre, illetve egy életkornak megfelelő folyadékba (például anyatej, csecsemőtápszer vagy víz) szórhatja a tartalmukat.

A nagyobb, 200 és 600 mikrogrammos kapszulákat fel kell nyitni és az ételre vagy egy életkornak megfelelő folyadékba kell szórni, de egészben is lenyelhetők.

A kisebb, 400 és 1200 mikrogrammos kapszulákat egészben kell lenyelni, azonban ezek is felnyithatók és rászórhatók az ételre vagy egy életkornak megfelelő folyadékba.

A kapszulák felnyitására és ételbe vagy életkornak megfelelő folyadékba szórására vonatkozó részletes utasítások a betegájékoztató végén találhatók.

Ha az előírtnál több KAYFANDA-t vett be

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy túl sok KAYFANDA-t vett be.

A túladagolás lehetséges tünetei a hasmenés, illetve a gyomor- és bélproblémák.

Ha elfelejtette bevenni a KAYFANDA-t

Ha kihagyta a KAYFANDA bevitelét, a lehető leghamarabb vegye be az elfelejtett adagot, de ne vegyen be naponta egy adagnál többet.

Ha idő előtt abbahagyja a KAYFANDA szedését

Ne hagyja abba a KAYFANDA alkalmazását anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél több beteget érinthet):

- hasmenés
- hasi fájdalom

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás;
- májmegnagyobbodás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KAYFANDA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KAYFANDA?

- A készítmény hatóanyaga az odevixibat.

A KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula 200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulánként.

A KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula 400 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulánként.

A KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula 600 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidráttal formájában) kemény kapszulánként.

A KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula 1200 mikrogramm odevixibatot tartalmaz (szeszkvihidrát formájában) kemény kapszulánként.

- Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz, hipromellóz

Kapszulahéj

KAYFANDA 200 mikrogramm és 600 mikrogramm kemény kapszula
hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramm és 1200 mikrogramm kemény kapszula
hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

Jelölő festék

sellak, propilénlikol, fekete vas-oxid (E172)

Milyen a KAYFANDA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

KAYFANDA 200 mikrogramm kemény kapszula:

0-ás méretű (21,7 mm × 7,64 mm) kapszula, elefántcsontszínű, átlátszatlan kupak és fehér, átlátszatlan kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A200” jelzéssel.

KAYFANDA 400 mikrogramm kemény kapszula:

3-as méretű (15,9 mm × 5,82 mm) kapszula, narancssárga, átlátszatlan kupak és fehér, átlátszatlan kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A400” jelzéssel.

KAYFANDA 600 mikrogramm kemény kapszula:

0-ás méretű (21,7 mm × 7,64 mm) kapszula, elefántcsontszínű, átlátszatlan kupak és kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A600” jelzéssel.

KAYFANDA 1200 mikrogramm kemény kapszula:

3-as méretű (15,9 mm × 5,82 mm) kapszula, narancssárga, átlátszatlan kupak és kapszulatest, fekete tintával nyomtatott „A1200” jelzéssel.

A KAYFANDA keménykapszulák műanyag tartályba (nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály) vannak csomagolva, garanciazáras, gyermekbiztos polipropilén kupakkal. Kiszerezés: 30 db kemény kapszula.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Párizs
Franciaország

Gyártó

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA

Egyesült Királyság (Észak-Írország)

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

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

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

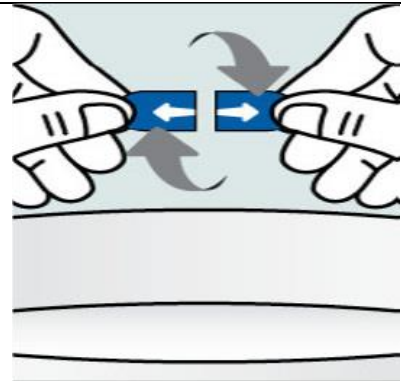
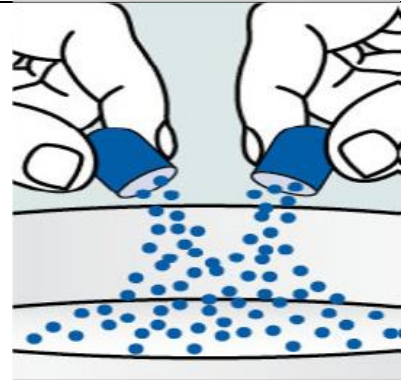
Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati utasítás

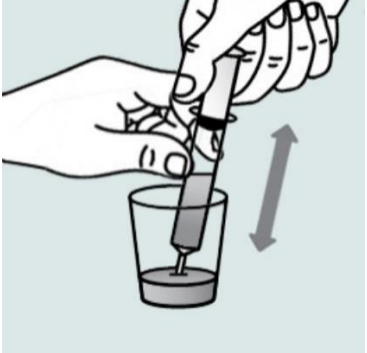
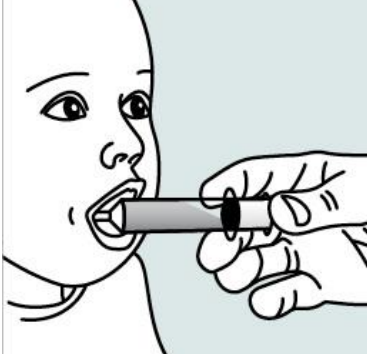
Utasítások a kapszulák felnyitásához és a tartalmának ételbe szórásához:

1. lépés: Tegyen kis mennyiségű (2 evőkanál/30 ml) lágy ételt (joghurt, almaszósz, banánpüré, sárgarépapüré, csokoládépuding, rizspuding vagy zabkása) egy tálba. Az ételnek szobahőmérsékletűnek vagy az alatti hőmérsékletűnek kell lennie.

	2. lépés: • Fogja meg a kapszulát vízszintesen a két végénél, csavarja meg ellentétes irányba.
	3. lépés: • Húzza szét, és szórja belőle a pelleteket a lágy ételt tartalmazó tálba. • A kapszulát finoman meg kell ütögetni, hogy minden pellet kiessen belőle. • Ismételje meg az előző lépést, ha az adag beviteléhez egynél több kapszulára van szükség.
	4. lépés: • Egy kanál segítségével óvatosan keverje el a pelleteket a lágy ételben.
• Összekeverés után azonnal adja be a teljes adagot. Ne tegye el a keveréket későbbi felhasználás céljából. • Az adag bevétele után igyon egy pohár vizet. • Dobja ki az összes üres kapszulahéjat.	

Utasítások a kapszulák felnyitásához és a tartalmának életkornak megfelelő folyadékba szórásához:

Forduljon gyógyszerészéhez, ha nem áll rendelkezésére egy megfelelő szájfecskendő az otthoni beadáshoz.

	1. lépés: • Fogja meg a kapszulát vízszintesen a két végénél, csavarja meg ellentétes irányba. • Húzza szét, és szórja belőle a pelleteket egy kis csészébe vagy pohárba. A pelletek nem jutnak át a cumisüveg vagy ivónyílással rendelkező üveg nyílásán. • A kapszulát finoman meg kell ütogetni, hogy minden pellet kiessen belőle. Ismételje meg ezt, ha az adag bevételéhez egynél több kapszulára van szükség.
	• Adjon hozzá 5 ml (1 teáskanál) életkornak megfelelő folyadékot (például anyatejet, csecsemőtápszert vagy vizet). • Hagyja a pelleteket a folyadékban körülbelül 5 percre, hogy teljesen átnedvesedhessenek (a pelletek nem oldódnak fel folyadékban).
	2. lépés: • 5 perc elteltével helyezze a szájfecskendő hegyét a keverőcsésze aljába. • Lassan húzza felfelé a fecskendő dugattyúját, hogy felszívja a folyadék/pellet keverékét a fecskendőbe. Óvatosan nyomja be ismét a dugattyút, hogy visszajuttassa a folyadék/pellet keverékét a keverőcsészébe. Végezze ezt el 2-3 alkalommal, hogy teljesen összekeverje a pelleteket és a folyadékot.
	3. lépés: • Szívja fel a teljes mennyiséget a szájfecskendőbe úgy, hogy a fecskendő végéig kihúzza a dugattyút.
	4. lépés: • Helyezze a szájfecskendő hegyét a gyermek szájának elejébe, a nyelv és a szájüreg oldalsó része közé, majd óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a folyadék/pellet keverékét befecskendezze a gyermek nyelve és szájürege oldalsó része közé. Ne fecskendezze a folyadék/pellet keverékét a gyermek torkának hátsó részére, mert az öklendezést és fulladást okozhat.
• Ha marad valamennyi folyadék/pellet keverék a keverőcsészében, ismételje addig a 3. és 4. lépést, amíg be nem adta a teljes adagot. • Adja be a teljes adagot közvetlenül az összekeverés után. Ne tegye el a folyadék/pellet keverékét későbbi felhasználás céljából. • A beadás után adjon inni anyatejet, csecsemőtápszert vagy egyéb, az életkornak megfelelő folyadékot. • Dobja ki az összes üres kapszulahéjat.	