

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 200 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 400 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 600 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 1.200 míkrogramma hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

KAYFANDA 200 míkrogr hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 200 míkrogrömmum af odevixibati.

KAYFANDA 400 míkrogr hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 400 míkrogrömmum af odevixibati.

KAYFANDA 600 míkrogr hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 600 míkrogrömmum af odevixibati.

KAYFANDA 1.200 míkrogr hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur odevixibat sesquihydrat sem jafngildir 1.200 míkrogrömmum af odevixibati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

KAYFANDA 200 míkrogr hörð hylki

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A200“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 400 míkrogr hörð hylki

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A400“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 600 míkrogr hörð hylki

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og bol, með áletruðu „A600“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 1.200 míkrogr hörð hylki

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og bol, með áletruðu „A1200“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

KAYFANDA er ætlað til meðferðar við kláða af völdum gallteppu í Alagillesheilkenni hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð við Alagillesheilkenni skulu hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af odevixibati er 120 míkróg/kg til inntöku einu sinni á dag, að morgni. Odevixibat má taka með eða án matar.

Tafla 1 sýnir þann styrkleika og fjölda hylkja sem gefa á daglega á grundvelli líkamsþyngdar til að ná fram skammti sem er u.þ.b. 120 míkróg/kg/dag, með dagskammti sem er að hámarki 7.200 míkróg á dag.

Tafla 1: Fjöldi odevixibat hylkja sem þarf til að ná fram tilgreinda skammtinum 120 míkróg/kg/dag

Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur í míkróg	Fjöldi 600 míkróg hylkja		Fjöldi 1.200 míkróg hylkja
4 til < 7,5	600	1	eða	Á ekki við
7,5 til < 12,5	1.200	2	eða	1
12,5 til < 17,5	1.800	3	eða	Á ekki við
17,5 til < 25,5	2.400	4	eða	2
25,5 til < 35,5	3.600	6	eða	3
35,5 til < 45,5	4.800	8	eða	4
45,5 til < 55,5	6.000	10	eða	5
≥ 55,5	7.200	12	eða	6

Til einföldunar á lyfjagjöf er ráðlagt er að gefa þann styrkleika/fjölda hylkja sem er **feitletraður**. Ef þörf krefur er hægt að sameina hverja sem eru af þessum fjórum styrkleikum af hylkjunum til að fá tilgreindan skammt.

Skammtaminnkun

Íhuga má að minnka skammtinn í 40 míkróg/kg/dag ef vandamál tengd þoli, (þ.e. niðurgangur sem stendur í ≥ 3 daga, er talinn svæsinn eða krefst vökvagjafar í æð (sjá kafla 4.4)), koma fyrir án annarra orsaka. Þegar vandamál tengd þoli hafa gengið til baka skal auka skammtinn í 120 míkróg/kg/dag.

Tafla 2 sýnir þann styrkleika og fjölda hylkja sem gefa á daglega á grundvelli líkamsþyngdar til að ná fram skammti sem er u.þ.b. 40 míkróg/kg/dag.

**Tafla 2: Fjöldi odevixibat hylkja sem þarf til að ná fram tilgreinda skammtinum
40 míkróg/kg/dag**

Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur í míkróg	Fjöldi 200 míkróg hylkja		Fjöldi 400 míkróg hylkja
4 til < 7,5	200	1	eða	Á ekki við
7,5 til < 12,5	400	2	eða	1
12,5 til < 17,5	600	3	eða	Á ekki við
17,5 til < 25,5	800	4	eða	2
25,5 til < 35,5	1.200	6	eða	3
35,5 til < 45,5	1.600	8	eða	4
45,5 til < 55,5	2.000	10	eða	5
≥ 55,5	2.400	12	eða	6

Til einföldunar á lyfjagjöf er ráðlagt er að gefa þann styrkleika/fjölda hylkja sem er **feitletraður**. Ef þörf krefur er hægt að sameina hverja sem eru af þessum fjórum styrkleikum af hylkjum til að fá tilgreindan skammt.

Íhuga skal aðra meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt fram á neinn ávinning af meðferðinni eftir að hafa fengið samfellda meðferð með odevixibati daglega í 6 mánuði.

Skammtar sem falla úr

Ef gleymist að taka skammt af odevixibati, skal sjúklingurinn taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er án þess að taka meira en einn skammt á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun odevixibats hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem þarfnast blóðskilunar. Vegna hverfandi útskilnaðar um nýru er þó ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Ekki hafa verið gerðar nægar rannsóknir á notkun odevixibats handa sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Vegna mjög lítils frásogs er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum. Hins vegar er ráðlagt að hafa náði eftirlit með sjúklingum með lifrarsjúkdóm á lokastigi eða sjúkdóm sem versnar og verður að lifrabílu (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun odevixibats hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

KAYFANDA er til inntöku. Lyfið á að taka með eða án matar, að morgni (sjá kafla 5.2).

Opna á stærri 200 míkróg og 600 míkróg hylkin og strá innihaldi þeirra yfir mat eða í vökva, en þau má einnig gleypa í heilu lagi.

Gleypa á minni 400 míkróg og 1.200 míkróg hylkin í heilu lagi, en þau má einnig opna og strá innihaldinu yfir matinn eða í vökva.

Ef gleypa á hylkið í heilu lagi, skal leiðbeina sjúklingnum um að taka það inn með vatnsglasi að morgni.

Gjöf lyfsins með mjúkum mat

Ef opna á hylkin og strá innihaldi þeirra yfir matinn, skal leiðbeina sjúklingnum/umönnunaraðilanum um að:

- setja svolítið magn (30 ml/2 matskeiðar) af mjúkum mat (skyri, jógúrt, eplamauki, hafragraut, bananamauki, gulrótarmauki, súkkulaðibúðingi eða hrísgrjónabúðingi) í skál. Maturinn á að vera við eða undir stofuhita.
- halda í báða enda hylkisins þannig að það liggi lárétt, snúa í gagnstæðar áttir og toga það í sundur til að tæma perlurnar ofan í skálina með mjúka matnum. Banka varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út.
- endurtaka fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
- blanda perlunum varlega saman við mjúka matinn með skeið.
- gefa allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar.
- drekka glas af vatni eftir að skammturinn hefur verið tekinn.
- farga öllum tómum hylkisskeljum.

Gjöf lyfsins með vökva (nota þarf munngjafarsprautu)

Ef opna á hylkin og strá innihaldi þeirra í vökva, skal leiðbeina sjúklingnum/umönnunaraðilanum um að:

- halda í báða enda hylkisins þannig að það liggi lárétt, snúa í gagnstæðar áttir og toga það í sundur til að tæma perlurnar ofan í lítinn blöndunarbolla. Banka varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út.
- endurtaka fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
- bæta við 1 teskeið (5 ml) af vökva sem hæfir aldri sjúklingsins (til dæmis brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatni). Láta perlurnar liggja í vökvanum í um það bil 5 mínútur þangað til þær eru gegnblautar (perlur leysast ekki upp).
- eftir 5 mínútur eigi að dýfa stút munngjafarsprautunnar að fullu ofan í blöndunarbollann. Draga stimpil sprautunnar hægt upp til að draga vökva/perlublönduna upp í sprautuna. Ýta stimplinum varlega niður aftur til að losa vökvann/perlublönduna aftur ofan í blöndunarbollann. Endurtaka þetta 2 til 3 sinnum til að tryggja að perlurnar hafi blandast vel við vökvann (perlur leysast ekki upp).
- draga allt innihaldið upp í sprautuna með því að toga í stimpilinn á enda sprautunnar.
- setja sprautustútinn fremst í munn barnsins á milli tungunnar og innri hliðar munnsins og þrýsta síðan stimplinum varlega inn til að sprauta vökvanum/perlublöndunni á milli tungu barnsins og innri hliðar munnsins. Ekki megi sprauta vökva/perlum aftast í háls barnsins því það gæti valdið því að barnið kúgast eða því svelgist á.
- ef einhver perlu/vökvablanda er eftir í blöndunarbollanum, skuli endurtaka fyrri skref þangað til allur skammturinn hefur verið gefinn. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar.
- gefa brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða annan vökva sem hæfir aldri barnsins eftir að skammturinn hefur verið tekinn.
- farga öllum tómum hylkisskeljum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrar-þarma hringrás (enterohepatic circulation)

Verkunarháttur odevixibats krefst þess að gallsýruhringrásin í lifur og þörmum og flutningur gallsalta inn í gallgöng séu til staðar. Sjúkdómar, lyf eða skurðaðgerðir sem draga úr hreyfanleika í meltingarvegi eða gallsýruhringrásinni í lifur og þörmum, þ.m.t. flutningi gallsalta inn í gallgöng, geta dregið úr verkun odevixibats.

Niðurgangur

Tilkynnt hefur verið um niðurgang sem algenga aukaverkun við notkun odevixibats. Niðurgangur getur leitt til vessapurrdar. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum til að tryggja fullnægjandi vökvun meðan á niðurgangi stendur (sjá kafla 4.8). Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð eða hætta henni ef niðurgangur er viðvarandi.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (ASAT), alanínamínótransferasa (ALAT), gamma-glútamýltransferasa (GGT) og gallrauða hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið odevixibat (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrargildum áður en meðferð með odevixibati er hafin og meðan á henni stendur.

Hjá sjúklingum með hækkuð gildi á lifrarprófum og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) á að íhuga að viðhafa tíðara eftirlit.

Frásög fituleysanlegra vítamína

Mæling á fituleysanlegum vítamínum (A, D, E vítamíni) og INR (international normalised ratio) er ráðlögð hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með odevixibati er hafin, ásamt eftirliti í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur. Ef skortur á fituleysanlegum vítamínum greinist á að ávísa uppbótarmeðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Fituleysanleg vítamín

Í klínískum rannsóknum komu fram lækkuð gildi fituleysanlegra vítamína hjá sumum sjúklingum sem fengu odevixibat. Fylgjast skal með gildum fituleysanlegra vítamína (sjá kafla 4.4).

Ferjumiðlaðar milliverkanir

Odevixibat er hvarfefni fyrir útstreymisferjuna P-glýkóprótein (P-gp). Hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum jók samtímisgjöf öfluga P-gp hemilsins itrakónazóls útsetningu fyrir stökum 7.200 míkrog skammti af odevixibati um u.þ.b. 50-60%. Þessi hækkun er ekki talin klínískt mikilvæg. Engar aðrar hugsanlega mikilvægar ferjumiðlaðar milliverkanir greindust *in vitro* (sjá kafla 5.2).

Sýtókróm (CYP) P450-miðlaðar milliverkanir

In vitro var odevixibat ekki virkir fyrir CYP ensím (sjá kafla 5.2).

Í *in vitro* rannsóknum var sýnt fram á að odevixibat væri hemill á CYP3A4/5 (sjá kafla 5.2).

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum dró samhliða notkun odevixibats úr flatarmáli undir ferli (AUC) fyrir midazólami til inntöku (CYP3A4 hvarfefni) um 30% og útsetningu fyrir 1-OH-midazólami um minna en 20%, sem er ekki talið klínískt mikilvægt.

UDCA (ursodeoxycholic acid) og rifampísín

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við UDCA ([ursodeoxycholic acid](#)) og rifampísín.

Fitusækin lyf

Í rannsókn á milliverkunum við samsett fitusækið getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihélt etínýlestradíól (0,03 mg) og levónorgestrel (0,15 mg) hjá fullorðnum heilbrigðum konum, hafði

samhliða notkun odevixibats engin áhrif á AUC fyrir levónorgestrel og dró úr AUC fyrir etínýlestradíól um 17%, sem er ekki talið klínískt mikilvægt. Rannsóknir á milliverkunum við önnur fitusækin lyf hafa ekki verið gerðar og því er ekki hægt að útiloka áhrif á frásog annarra fituleysanlegra lyfja.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Ekki er búist við neinum mun hjá fullorðnum og börnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga aðferð til getnaðarvarnar meðan á meðferð með odevixibati stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun odevixibats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveirðir á æxlun (sjá kafla 5.3). Odevixibat er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort odevixibat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað odevixibats í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir móðurina og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/hefja ekki meðferð með odevixibati.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna áhrifa á frjósemi eða æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Odevixibat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni sem fengu odevixibat í klínískum rannsóknum var niðurgangur (36,5%). Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru magaverkur (17,3%), væg eða miðlungi alvarleg hækkun gilda á lifrarprófum (samanlögð tíðni 17,3%), minnkuð þéttni D-vítamíns (13,5%) og E-vítamíns (9,6%) og uppköst (5,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 eru talðar upp aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni.

Aukaverkunum er raðað samkvæmt líffæraflokki og tíðniflokki. Tíðniflokkar eru skilgreindir með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til

< 1/100), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Meltingarfæri	Mjög algengar	niðurgangur, kviðverkur ^{a*}
	Algengar	uppköst*
Lifur og gall	Algengar	lifrastækkun hækkað gildi ALAT* hækkað gildi ASAT* hækkað gildi GGT* hækkað gildi gallrauða í blóði*
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	skortur á D-vítamíni*
	Algengar	skortur á E-vítamíni*

^a Felur í sér verk í efri hluta kviðar

* Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunarum“.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um var niðurgangur, flest tilvik voru væg eða miðlungsslæm og ekki alvarleg. Hjá nokkrum sjúklingum þurfti að gera hlé á meðferð og gefa vökva vegna niðurgangs (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir frá meltingarfærum sem tilkynnt var um voru kviðverkur og uppköst, þau tilvik voru væg eða miðlungsslæm og oftast tímabundin.

Lifur og gall

Algengustu aukaverkanir á lifur voru hækkanir á gildum gallrauða, ALAT, ASAT og GGT í blóði. Flest slík frávik voru væg og ekki alvarleg og hækkunin var ekki vísbending um lifrarskemmdir af völdum lyfja. Hækkun á gildum lifrarskýrni og gallrauða sást vegna undirliggjandi meingerðar Alagillesheilkennis í lifur og því er ráðlagt að hafa eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4).

Efnaskipti og næring

Vegna minnkaðrar losunar gallsyra í þarma og hættu á skertu frásogi eru sjúklingar á barnsaldri með Alagillesheilkenni og langvinna gallteppu í hættu á skorti á fituleysanlegum vítamínum, jafnvel með uppbótarmeðferð (sjá kafla 4.4). Minnkuð þéttni vítamína sást við langtímameðferð með odevixibati; meirihluti þessara sjúklinga svaraði viðeigandi uppbótarmeðferð með vítamínum. Í heild fengu fáir sjúklingar skort á fituleysanlegum vítamínum sem ekki svaraði uppbótarmeðferð. Þessi tilvik voru væg og leiddu ekki til þess að meðferð með odevixibati væri hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun getur valdið einkennum sem stafa af ýktum lyfhrifum lyfsins, sem eru einkum niðurgangur.

Hámarksskammtur sem gefinn var heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í klínískum rannsóknum var stakur 10.000 míkrog skammtur af odevixibati, sem olli engum aukaverkunum.

Í tilviki ofskömmunar skal veita sjúklingnum einkenameðferð og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, önnur galllyf, ATC-flokkur: A05AX05

Verkunarháttur

Odevixibat er afturkræfur, öflugur, sértækur hemill á ferju fyrir dausgarnargallsýru (ileal bile acid transporter, IBAT).

Odevixibat verkar staðbundið í fjærlægri dausgörn (distal ileum) til að draga úr endurupptöku gallsýra og auka úthreinsun gallsýra í gegnum ristilinn, sem dregur úr þéttni gallsýra í sermi. Umfang lækunar á gallsýrum í sermi er ekki í tengslum við altæk lyfjahvörf.

Verkun

Verkun odevixibati hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni var metin í tveimur 3. stigs rannsóknum. Rannsókn A4250-012 (ASSERT) var 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var á 52 sjúklingum með staðfesta greiningu á Alagillesheilkenni. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá 120 mikróg/kg/dag af odevixibati eða lyfleysu og var lagskipt samkvæmt aldri við slembiröðun (< 10 ára og ≥ 10 til < 18 ára). Sjúklingar sem voru með ALAT > 10 × efri mörk eðlilegra gilda (ULN) eða heildargallrauða > 15 × ULN við skimun voru útilokaðir frá þátttöku í ASSERT rannsókninni.

Sjúklingar sem luku ASSERT rannsókninni voru gjaldgengir til inntöku í rannsókn A4250-015 (ASSERT-EXT), 72 vikna opna framhaldsrannsókn. Greining var framkvæmd á niðurstöðum úr ASSERT rannsókninni og sameinuðum niðurstöðum úr ASSERT og ASSERT-EXT rannsóknunum, sem fengnar voru eftir 96 vikna meðferð hjá sjúklingum sem luku meðferð með odevixibati í báðum rannsóknum.

Aðalendapunkturinn í ASSERT rannsókninni var breyting á alvarleikaskori klórs frá upphafi rannsóknarinnar fram í mánuð 6 (vikur 21 til 24) byggt á versta skori fyrir klór samkvæmt ObsRO spurningalista (observer-reported outcome). Klór var metið einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi með því að nota 5 stiga kvarða (0-4).

Breyting á þéttni gallsýru í sermi frá upphafsgildi að meðalgildi vikna 20 og 24 var lykilaukaendapunkturinn. Aðrir aukaendapunktar voru meðal annars breytingar frá upphafi til loka meðferðar hvað varðar svefnbreytur (metið með því að nota 5 stiga kvarða (0-4)), heildarþéttni kólesteróls og mat læknis á fituhnúðum.

Miðgildi (bil) aldurs sjúklinga í ASSERT rannsókninni var 5,45 (0,5 til 15,5) ár; 51,9% voru karlkyns og 82,7% voru hvítir. 92,3% sjúklinga voru með JAG1 stökkbreytinguna (Jagged canonical NOTCH ligand 1) og 7,7% með NOTCH2 stökkbreytinguna. Í upphafi rannsóknarinnar fengu 98,1% sjúklinga samhliða meðferð með kláðastillandi lyfjum, þar á meðal UDCA (88,5%). Í heildina var 51 (98,1%) af 52 sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 1 (1,9%) (lyfleysuhópur) var með verulega skerta lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh C flokkun. Meðaltal (staðalfrávik) áætlaðs gaukulsunarhraða í upphafi rannsóknar var 158,65 (51,437) ml/mín/1,73 m². Meðaltalsgildi (staðalfrávik) ALAT, ASAT og heildargallrauða í upphafi rannsóknar var 173,7 (84,48) einingar/l, 167,0 (83,22) einingar/l og 55,14 (47,911) μmól/l, talið upp í sömu röð. Meðaltalsskor (staðalfrávik) fyrir klór (bil: 0-4) og gildi fyrir gallsýru í sermi í upphafi rannsóknar voru svipuð hjá sjúklingum sem fengu odevixibat (2,80 [0,520] og 237,4 [114,88] μmól/l, talið upp í sömu röð) og sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,01 [0,636] og 246,1 [120,53] μmól/l, talið upp í sömu röð).

Í töflu 4 má finna niðurstöður fyrir breytingar á meðaltalsskori klórs byggt á ObsRO mati frá upphafsgildi að mánuði 6 (vikur 21 til 24) og niðurstöður fyrir breytingar á gallsýrum í sermi frá upphafsgildi að meðaltalsgildi vikna 20 og 24.

Tafla 4: Samanburður á lyklniðurstöðum fyrir verkun odevixibats samanborið við lyfleysu á 24 vikna meðferðartímabili (ASSERT rannsóknin)

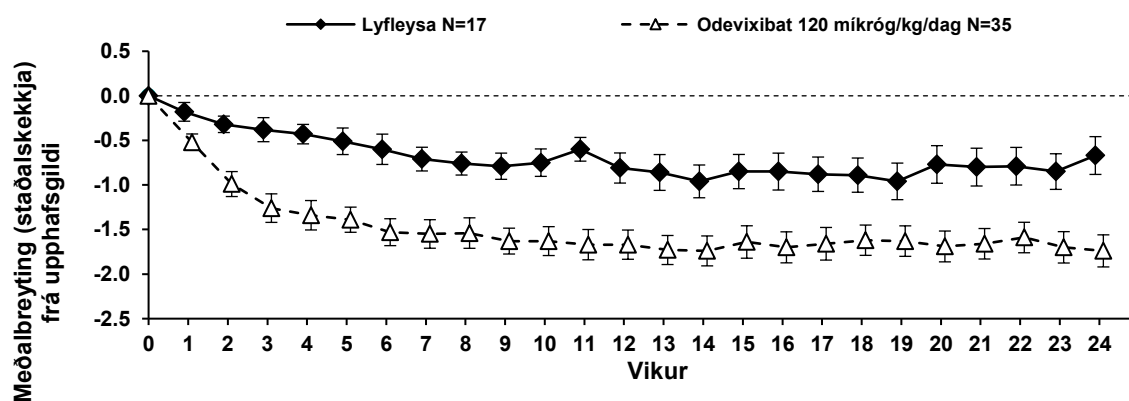
	Lyfleysa (N=17)	Odevixibat 120 míkrog/kg/dag (N=35)
Breytingar á meðaltalsskori klórs^a frá upphafsgildi að meðferðarmánuði 6 (vikur 21 til 24)		
Meðaltal minnstu fervika (95% öryggismörk) ^b	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
Meðaltal minnstu fervika samanborið við lyfleysu (95% öryggismörk) ^b Tvíhliða p-gildi ^b		-0,88 (-1,44; -0,33) 0,0025
Breytingar á gallsýrupéttni (µmól/l) í sermi frá upphafsgildi að meðaltalsgildi vikna 20 og 24		
Meðaltal minnstu fervika (95% öryggismörk) ^b	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
Meðaltal minnstu fervika samanborið við lyfleysu (95% öryggismörk) ^b Tvíhliða p-gildi ^b		-112,74 (-178,78; -46,69) 0,0012

^a Byggt á ObsRO spurningalistanum, sem er gildaður 0-4 kvarði sem umönnunaraðilar skrá (0=ekkert til 4=mjög alvarlegt) og þar sem sýnt hefur verið fram á að breyting sem nemur $\geq 1,0$ skipti máli klínískt.

^b Greiningarnar eru byggðar á blönduðu líkani fyrir endurteknaðar mælingar (mixed model effect repeated measures, MMRM) með skor fyrir klór í upphafi rannsóknar eða gallsýrupéttni í sermi í upphafi rannsóknar (eftir því sem við á fyrir endapunktinn) sem skýribreytu, og lagskiptingarþætti fyrir aldur í upphafi rannsóknar (< 10 , ≥ 10 ára), tengdan gallrauða í upphafi rannsóknar (aðeins skor fyrir klór), meðferðarhóp, tíma (mánuði/heimsóknir) og víxlhrif meðferðar eftir tíma (treatment-by-time) sem föst áhrif.

Myndir 1 og 2 sýna á myndrænan hátt meðalbreytingar ásamt staðalskekkju frá upphafi rannsóknar á meðaltalsskori klórs hjá sjúklingum í hverjum meðferðarhópi fyrir hverja viku og þéttni gallsýru í sermi sjúklinga í hverjum meðferðarhópi fyrir hvern mánuð, talið upp í sömu röð.

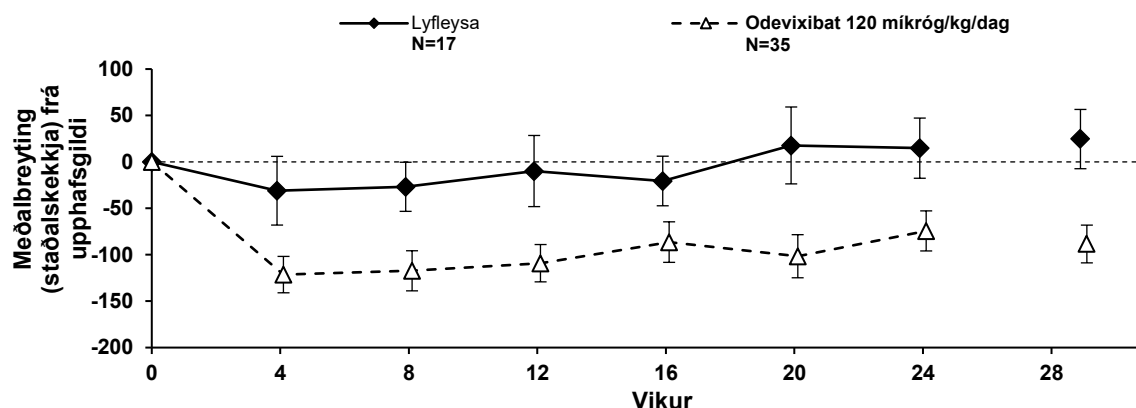
Mynd 1: Meðalbreyting ($\pm$ staðalskekkja) frá upphafsgildi á alvarleikastigi kláða (klórs) yfir tímabil (ASSERT rannsóknin)



Fjöldi sjúklinga

Lyfleysa	17	17	17	16	17	17	17	17	17	17	16	16	16	15	15	16	15	16	17	17	16	16	16	17	16
120 µg/kg/dag	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

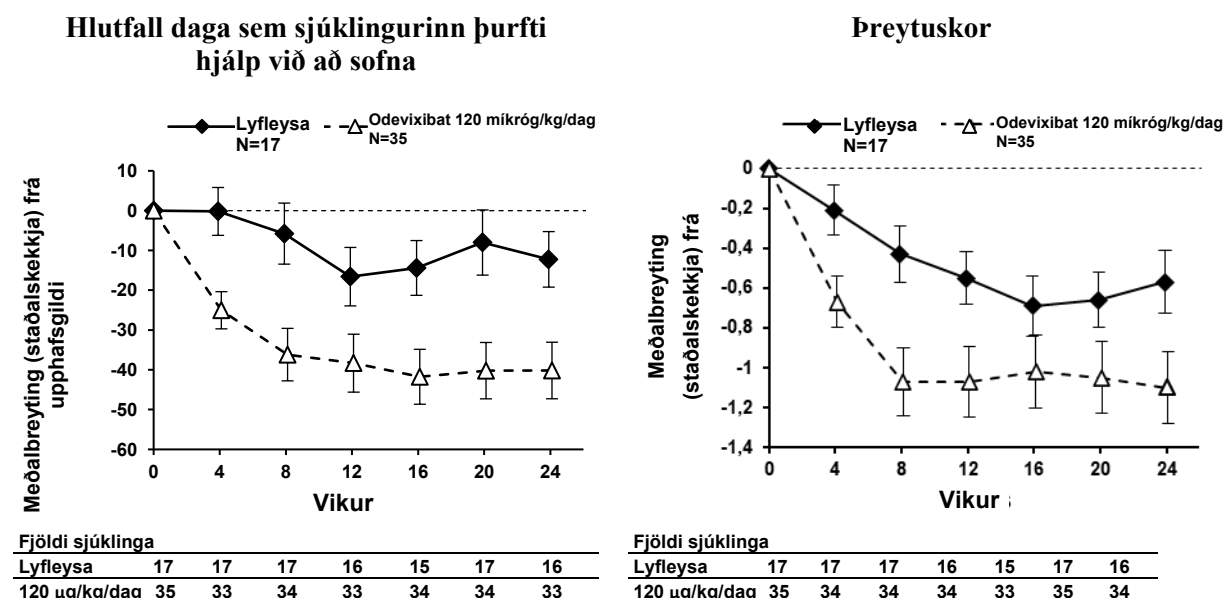
Mynd 2: Meðalbreyting ($\pm$ staðalskekkja) frá upphafsgildi á þéttni gallsýru í sermi ($\mu\text{mól/l}$) yfir tímabil (ASSERT rannsóknin)



Fjöldi sjúklinga							
Lyfleysa	17	16	15	16	17	15	16
120 µg/kg/dag	35	34	35	35	35	35	33

Í samræmi við niðurstöður um framför hvað varðar alvarleika kláða (klór) leiddi odevixibat til framfara hvað varðar margar svefnbreytur. Mynd 3 sýnir á myndrænan hátt meðalbreytingar (staðalskekkja) frá upphafi rannsóknar fyrir framför hvað varðar tvær af svefnbreytum í hverjum meðferðarhópi fyrir hvern mánuð, þar með talið hlutfall daga sem barnið þurfti hjálp við að sofna og þreytuskor yfir daginn. Svipaðar niðurstöður komu í ljós með tímanum fyrir hlutfall daga sem barnið þurfti á roun að halda til að sofna og hlutfall daga sem barnið þurfti að sofa hjá umönnunaraðila.

Mynd 3: Meðalbreyting ($\pm$ staðalskekkja) frá upphafsgildi á svefnbreytum yfir tímabil (ASSERT rannsóknin)



Alls luku 44 (85%) af þeim 52 sjúklingum sem fengu odevixibat í 3. stigs rannsóknum 72 vikna meðferðartímabilinu í ASSERT-EXT rannsókninni. Miðgildi lengdar meðferðar með odevixibati hjá 52 sjúklingum sem tóku þátt í 3. stigs rannsóknum var 99,79 vikur og var lengst 2,5 ár. Alls höfðu 45 (87%) af þessum 52 sjúklingum fengið meðferð með odevixibati í > 72 vikur og 32 sjúklingar (64%) höfðu fengið meðferð í > 96 vikur.

Áframhaldandi meðferð með 120 míkróg/kg/dag af odevixibati í ASSERT-EXT rannsókninni leiddi til frekari framfara hvað varðar skor fyrir kláða og sýndu niðurstöður fyrir sameinað þýði í vikum 69-72 ($n = 43$) meðalbreytingu frá upphafsgildum (SD) sem nam $-1,95$ ($0,838$). Fyrir 31 sjúkling sem fékk odevixibat í báðum 3. stigs rannsóknunum og þar sem gögn voru tiltæk til greiningar sást áframhaldandi bati í vikum 93-96 með meðalbreytingu frá upphafsgildum (SD) sem nam $-2,18$ ($0,876$). Minnkun á þéttni gallskýra í sermi hélst fram í viku 72, þegar meðalbreyting frá upphafsgildi var $-119,4$ $\mu\text{mol/l}$ ($-48,8$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 44$). Hjá þeim 30 sjúklingum sem fengu odevixibat í báðum 3. stigs rannsóknunum og þar sem gögn voru tiltæk til greiningar í viku 96 var breyting á þéttni gallskýra í sermi frá upphafsgildum $-123,9$ $\mu\text{mol/l}$ ($-50,6$ $\mu\text{g/ml}$). Bæting varðandi svefnbreytur, þéttni kólesteróls í sermi og fituhnúta (xanthoma) hélst meðan á langtíma meðferðinni stóð.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog odevixibats er í lágmarki eftir gjöf með inntöku, gögn um nýtingu hjá mönnum liggja ekki fyrir og áætlað afstætt aðgengi er $< 1\%$. Hámarksþéttni odevixibats í plasma (C_{max}) næst innan 1 til 5 klukkustunda. Útsetning sem sést hjá börnum (á aldrinum 0,756 til 17,1 ára; líkamsþyngd frá 5,6 til 58 kg) takmarkast við lágildi; fyrir 120 míkróg/kg/dag skammtinn voru lágildin undir greiningarmörkum í 40% sýna hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni. Meðalgildi C_{max} hjá börnum með Alagillesheilkenni sem fengu 120 míkróg/kg/dag var 1,13 ng/ml og meðalgildi AUC var 13,2 ng $\times$ klst./ml. Engin uppsöfnun odevixibats sást eftir skömmtun einu sinni á dag.

Áhrif matar

Altæk útsetning fyrir odevixibati spáir ekki fyrir um verkun. Því er ekki talin þörf á aðlögun skammta vegna áhrifa matar. Samhliða gjöf fituríkrar máltíðar (800 - 1.000 kalóríur þar sem u.þ.b. 50% af heildar kalóríuinnihaldi máltíðarinnar kemur úr fitu) orsakaði um það bil 72% lækkun á C_{max} og 62% lækkun á AUC_{0-24} samanborið við lyfjagjöf við fastandi aðstæður. Þegar odevixibati var stráð yfir eplamauk kom fram um það bil 39% lækkun á C_{max} og og 36% lækkun á AUC_{0-24} samanborið við lyfjagjöf við fastandi aðstæður. Að teknu tilliti til þess að ekkert samband er á milli lyfjahvarfa og lyfhrifa (PK/PD) og að nauðsynlegt er að strá innihaldi odevixibat hylkisins yfir mat hjá yngri börnum, má gefa odevixibat með mat.

Dreifing

Binding odevixibats við plasmaprótein manna er meiri en 99%. Áætlað meðaldreifingarrúmmál (V/F) hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni er 1.160 l. V/F hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni, leiðrétt fyrir margfeldismeðaltali líkamsþyngdar, er 57,9 l/kg.

Umbrot

Umbrot odevixibats eru lítil hjá mönnum.

Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum 3.000 míkróg skammti af geislamerktu odevixibati til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, var meðaltal fyrir hlutfallslega endurheimt á gefnum skammti 82,9% í hægðum, minna en 0,002% kom fram í þvagi. Meira en 97% af geislavirkni í hægðum reyndist vera óbreytt odevixibat.

Áætlað meðalgildi sýnilegrar úthreinsunar (CL/F) hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni er 212 l/klst. og meðalhelmingunartími er u.þ.b. 4,75 klst. CL/F hjá sjúklingum með Alagillesheilkenni, leiðrétt fyrir margfeldis meðaltali líkamsþyngdar, er 10,5 l/klst./kg.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC_{0-t} hækka með auknum skömmtum í réttu hlutfalli við skammta, hins vegar er ekki mögulegt að áætla skammtahlutfallið nákvæmlega vegna mikils breytileika á milli einstaklinga sem er u.þ.b. 40%.

Lyfjahlvörf/lyfhrif

Ekki hefur orðið vart við tengsl á milli altækrar útsetningar og klínískra áhrifa sem er í samræmi við verkunarhátt og verkunarstað odevixibats í meltingarveginum. Ekki var heldur hægt að staðfesta tengsl við skammta fyrir rannsakaða skammtabilið 10-200 mikróg/kg/dag eða lyfhrifabreyturnar 7 α -hýdroxý-4-kólesten-3-ón (C4) og trefjakímfrumuvaxtarþátt 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19).

Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahlvörfum odevixibats á grundvelli aldurs, kyns eða kynþáttar.

Skert lifrarstarfsemi

Allir sjúklingar með Alagillesheilkenni voru með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi vegna sjúkdómsins. Byggt á greiningu á lyfjahlvörfum þýðis, sýndu sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) sambærileg lyfjahlvörf samanborið við aðra einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) voru með 77,0% lægri CL/F miðað við sjúklinga með væga skerðingu lifrarstarfsemi eða enga skerðingu á lifrarstarfsemi og útsetning fyrir odevixibati var 4- til 9-falt meiri hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. AUC í plasma við 120 mikróg/kg/dag var á bilinu 1,52 til 10,4 ng $\times$ klst./ml hjá sjúklingum með Child-Pugh A og á bilinu 5,50 til 74,5 ng $\times$ klst./ml hjá sjúklingum með Child-Pugh B. Þrátt fyrir að CL/F gildi væru lægri og V/F gildi væru hærri hjá börnum með Child-Pugh B samanborið við aðra einstaklinga, sást engin uppsöfnun odevixibats og öryggissniðið var sambærilegt á milli sjúklingahópanna. Engin gögn eru tiltæk fyrir sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, en gert er ráð fyrir að áhrif skertrar nýrnastarfsemi séu lítil vegna lítillar altækrar útsetningar og þess að odevixibat skilst ekki út með þvagi.

In vitro rannsóknir

Í *in vitro* rannsóknum hafði odevixibat ekki hamlandi áhrif á CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eða 2D6 við klínískt mikilvæga þéttni, en reyndist vera hemill á CYP3A4/5.

Odevixibat hefur ekki hamlandi áhrif á P-gp ferjur, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 eða MATE2-K.

Odevixibat er hvarfefni P-gp útflæðisferju í meltingarvegi en ekki BCRP.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en komu fram hjá dýrum við útsetningu sem var sambærileg við klíníska útsetningu og hafa hugsanlega þýðingu fyrir klíníska notkun voru eftirfarandi:

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Hjá ungafullum nýsjálenskum hvítum kanínum kom snemmbúin fæðing/fósturlát fyrir hjá tveimur kanínum sem fengu odevixibat á tímabili líffæramyndunar hjá fósttri við margfeldi útsetningar sem $\text{nam} \geq 1,6$ af áætlaðri klínískri útsetningu (samkvæmt heildar AUC_{0-24} odevixibats í plasma). Minnkuð líkamsþyngd og fæðuneysla móður sást hjá öllum skammtahópum (skammvinn við margfeldi útsetningar sem $\text{nam} 0,5$ af áætluðum skammti).

Frá því að margfeldi útsetningar $\text{nam} 0,5$ af klínískri útsetningu hjá mönnum (samkvæmt heildar AUC_{0-24} odevixibats í plasma), reyndust 7 fóstur (1,3% allra fósttra sem voru útsett fyrir odevixibati) í öllum skammtahópum vera með galla í hjarta- og æðakerfi (þ.e. sarp í slegli (ventricular diverticulum), lítinn slegil og útvíkkun í ósæðarboga). Engar slíkar vanskapanir komu fram þegar odevixibat var gefið ungafullum rottum. Vegna niðurstaðna sem fram komu hjá kanínum er ekki hægt að útiloka áhrif odevixibats á þroska hjarta- og æðakerfis.

Odevixibat hafði engin áhrif á árangur af æxlun, frjósemi, þroska fósturvísis og fósturs eða rannsóknir á þroska fyrir/eftir fæðingu hjá rottum við margfeldi útsetningar sem $\text{nam} 133$ af væntanlegri klínískri útsetningu (samkvæmt heildar AUC_{0-24} odevixibats í plasma), þar með talið ungum rottum (margfeldi útsetningar sem $\text{nam} 63$ af væntanlegri útsetningu hjá mönnum).

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað odevixibats í móðurmjólk dýra. Í dýrarannsóknnum var ekki mælt hvort odevixibat væri til staðar í móðurmjólk. Sýnt var fram á útsetningu í ungum mjólkandi rotta í rannsóknnum á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum (3,2-52,1% af plasmabéttni odevixibats hjá mjólkandi rottum). Því er hugsanlegt að odevixibat sé til staðar í brjóstamjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi

Hylkisskel

KAYFANDA 200 míkróg og 600 míkróg hörð hylki
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)

KAYFANDA 400 míkróg og 1.200 míkróg hörð hylki
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk
Própýlenglýkól
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með innsigluðu, barnaöryggisloki úr pólýprópýleni.
Pakkningastærð: 30 hörð hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ
ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að kanna nánar langtímaáhrif odevixibats til meðferðar á kláða af völdum gallteppu í Alagillesheilkenni hjá sjúklingum 6 mánaða eða eldri skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn sem byggð er á gögnum úr sjúkdómaskrá yfir sjúklinga 6 mánaða eða eldri með Alagillesheilkenni meðhöndlað með odevixibati.	Leggja skal fram árlega bráðabirgðaskýrslu samhliða árlega endurmatinu.
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun odevixibat við meðferð á kláða af völdum gallteppu í Alagillesheilkenni hjá sjúklingum 6 mánaða eða eldri skal markaðsleyfishafi árlega leggja fram uppfærðar upplýsingar um öryggi og verkun odevixibats.	Árlega (innan árlegs endurmats)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 200 MÍKRÓGRÖMM****1. HEITI LYFS**

KAYFANDA 200 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

KAYFANDA 200 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 200 MÍKRÓGRÖMM

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 200 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 400 MÍKRÓGRÖMM

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 400 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 400 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

KAYFANDA 400 míkroð

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 400 MÍKRÓGRÖMM**

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 400 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 400 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR 600 MÍKRÓGRÖMM**

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 600 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 600 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

KAYFANDA 600 míkroð

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 600 MÍKRÓGRÖMM**

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 600 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 600 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR 1.200 MÍKRÓGRÖMM**

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 1.200 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1.200 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

KAYFANDA 1.200 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
MERKIMIÐI Á GLASI FYRIR 1.200 MÍKRÓGRÖMM**

1. HEITI LYFS

KAYFANDA 1.200 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 1.200 míkrogrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1854/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KAYFANDA 200 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 400 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 600 míkrogramma hörð hylki
KAYFANDA 1.200 míkrogramma hörð hylki
odevixibat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um KAYFANDA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KAYFANDA
3. Hvernig nota á KAYFANDA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KAYFANDA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KAYFANDA og við hverju það er notað

Hvað er KAYFANDA

KAYFANDA inniheldur virka efnið odevixibat. Lyfið hjálpar til við að fjarlægja gallskýrur, sem er að finna í galli, meltingarvökva sem er framleiddur í lifrinni og tekur þátt í að brjóta niður fituefni í þörmunum. Þegar gallskýrur hafa tekið þátt í meltingunni eru þær fjarlægðar úr þörmunum og fluttar aftur til lifrarinnar.

Fyrir hvað er KAYFANDA notað

KAYFANDA er notað til meðferðar við kláða sem stafar af uppsöfnun galla hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri sem hafa Alagillesheilkenni.

Alagillesheilkenni er mjög sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem getur haft áhrif á marga mismunandi líkamshluta, þar á meðal lifur, hjarta, augu, andlit, beinagrind, æðar og nýru. Sjúklingar með þetta heilkenni eru með skert gallflæði sem leiðir til uppsöfnunar galla í blóði og lifur (gallteppu) sem versnar með tímanum og hefur oft mikinn kláða í för með sér.

Hvernig verkar KAYFANDA (odevixibat)

Virka efnið í Kayfanda, odevixibat, dregur úr upptöku á gallskýrum úr þörmum. Það gerir þeim kleift að skiljast út úr líkamanum með hægðum og kemur í veg fyrir að þær safnist upp í lifrinni. Með þessu minnkar odevixibat magn af gallskýrum í blóðinu.

2. Áður en byrjað er að nota KAYFANDA

Ekki má nota KAYFANDA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir odevixibati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en KAYFANDA er notað ef þú:

- ert með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi
- ert með skerta maga- eða þarmastarfsemi eða skert flæði gallskýra milli lifrar, gallblöðru og smáþarma vegna lyfja, skurðaðgerða eða sjúkdóma annarra en Alagillesheilkennis. Þetta getur dregið úr áhrifum odevixibats

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú færð niðurgang á meðan þú tekur KAYFANDA. Ef þú færð niðurgang skaltu drekka nægan vökva til að koma í veg fyrir vökvaskort.

Hækkuð gildi lifrarensíma geta komið fram í lifrarprófum meðan á meðferð með KAYFANDA stendur. Læknirinn mun athuga lifrarstarfsemi þína áður en meðferð með KAYFANDA er hafin og meðan á henni stendur. Læknirinn gæti mælt með tíðara eftirliti ef þú hefur hækkaðar niðurstöður á lifrarprófum.

Áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur gæti læknirinn einnig mælt A, D og E vítamíni í blóði þínu og gildi sem kallast INR (international normalised ratio, mælikvarði á blæðingarhættu).

Börn

KAYFANDA er ekki ætlað ungbörnum yngri en 6 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða KAYFANDA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðferð með odevixibati getur haft áhrif á flutning fituleysanlegra vítamína eins og A, D og E vítamína úr meltingarvegi inn í líkamann.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Notkun KAYFANDA er hvorki ráðlögð á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Ekki er þekkt hvort odevixibat geti borist í brjóstamjólki og haft áhrif á barnið. Læknirinn hjálpar þér við að veita og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning af odevixibati fyrir móðurina og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða sleppa meðferð með odevixibati.

Akstur og notkun véla

KAYFANDA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á KAYFANDA

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknir með reynslu af meðferð á ágengum lifrarsjúkdómi með skertu gallflæði verður að hefja og hafa umsjón með meðferðinni.

Hve mikið á að taka af KAYFANDA

- Skammtur af odevixibati er byggður á þyngd þinni. Læknirinn reiknar út rétt magn og styrk hylkjanna sem þú átt að taka.
- Ráðlagður skammtur er 120 míkrógrömm af odevixibati á hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag (að hámarki 7.200 míkrógrömm einu sinni á dag). Læknirinn gæti ráðlagt að minnka skammtinn í 40 míkrógrömm af odevixibati á hvert kíló líkamsþyngdar einu sinni á dag ef þú ert með niðurgang sem stendur í 3 daga eða lengur, sem er talinn alvarlegur, eða þarfnast vökvagjafar í æð.

Ef lyfið hefur ekki bætt ástand þitt eftir samfellda meðferð daglega í 6 mánuði, mun lækinnirinn mæla með annarri meðferð.

Hvernig nota á KAYFANDA

Takið hylkin einu sinni á dag að morgni, með eða án matar.

Öll hylkin má annaðhvort kyngja heilum með vatnsglasi eða opna og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins (t.d. brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatn).

Opna á stærri 200 og 600 míkrógramma hylkin og strá innihaldi þeirra yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins, en þau má einnig gleypa í heilu lagi.

Gleypa á minni 400 míkrógramma og 1.200 míkrógramma hylkin í heilu lagi, en þau má einnig opna og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu yfir mat eða í vökva er að finna aftast í fylgiseðlinum.

Ef notaður er stærri skammtur af KAYFANDA en mælt er fyrir um

Láttu lækinn vita ef þú heldur að þú hafir tekið of mikið af KAYFANDA.

Hugsanleg einkenni ofskömmunar eru niðurgangur og vandamál í maga og þörmum.

Ef gleymist að taka KAYFANDA

Ef þú gleymir að taka KAYFANDA skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og kostur er, en ekki á að taka fleiri en einn skammt á dag.

Ef hætt er að nota KAYFANDA

Ekki hætta að taka KAYFANDA án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- kviðverkur (magaverkur)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst
- stækkuð lifur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KAYFANDA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KAYFANDA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er odevixibat.
Hvert KAYFANDA 200 mikrógramma hart hylki inniheldur 200 mikrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).
Hvert KAYFANDA 400 mikrógramma hart hylki inniheldur 400 mikrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).
Hvert KAYFANDA 600 mikrógramma hart hylki inniheldur 600 mikrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).
Hvert KAYFANDA 1.200 mikrógramma hart hylki inniheldur 1.200 mikrógrömm af odevixibati (sem seskvíhýdrat).

- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi

Hylkisskel

KAYFANDA 200 míkrogramma og 600 míkrogramma hörð hylki
Hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172)

KAYFANDA 400 míkrogramma og 1.200 míkrogramma hörð hylki
Hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk, própýlenglýkól, svart járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti KAYFANDA og pakkningastærðir

KAYFANDA 200 míkrogramma hörð hylki:

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol með áletruninni „A200“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 400 míkrogramma hörð hylki:

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og hvítum ógegnsæjum bol, með áletruðu „A400“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 600 míkrogramma hörð hylki:

Hylki af stærð 0 (21,7 mm × 7,64 mm) með beinhvítu ógagnsæju loki og bol með áletruðu „A600“ með svörtu bleki.

KAYFANDA 1.200 míkrogramma hörð hylki:

Hylki af stærð 3 (15,9 mm × 5,82 mm) með appelsínugulu ógagnsæju loki og bol með áletruðu „A1200“ með svörtu bleki.

KAYFANDA hörðum hylkjum er pakkað í plastglas (HDPE glas) með innsigluðu, barnaöryggisloki úr pólýprópýleni. Pakkningastærð: 30 hörð hylki.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

Framleiðandi

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

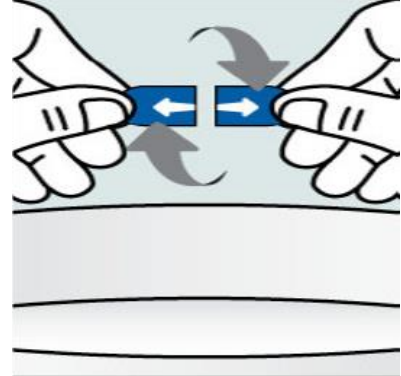
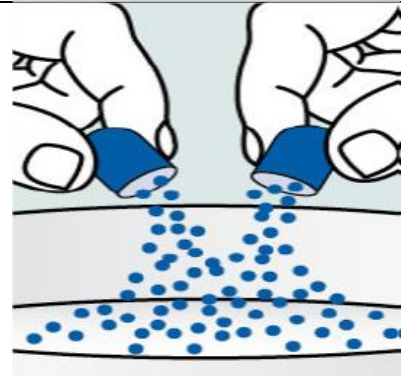
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar

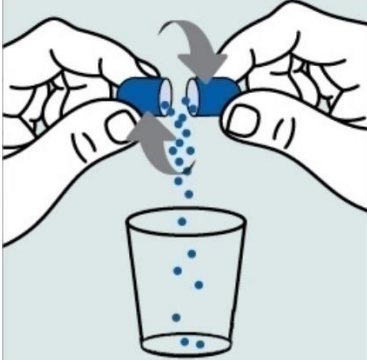
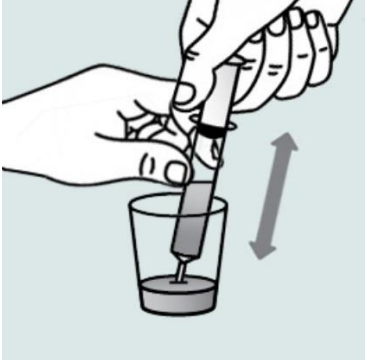
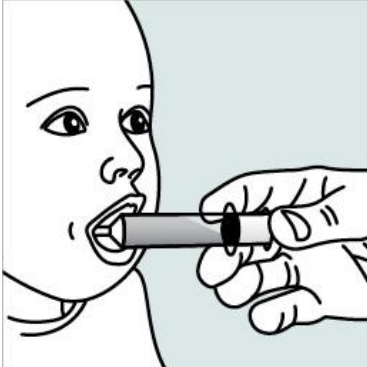
Leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu yfir mat

Skref 1. Setjið svolítið magn af mjúkum mat í skál (2 msk./30 ml af skyri, jógúrti, eplamauki, banana-eða gulrótarmauki, súkkulaðibúðingi, hrísgrjónagraut eða hafragraut). Maturinn á að vera við eða undir stofuhita.

	Skref 2: • Haldið í báða enda hylkisins þannig að það sé lárétt, snúið í gagnstæðar áttir.
	Skref 3: • Togið hylkið í sundur til að tæma innihaldið í skálina með mjúka matnum. • Bankið varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út. • Endurtakið fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
	Skref 4: • Blandið innihaldi hylkisins varlega saman við mjúka matinn.
• Takið allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma blönduna til síðari notkunar. • Drekkið glas af vatni eftir að skammturinn hefur verið tekinn. • Fargið öllum tómum hylkisskeljum.	

Leiðbeiningar um hvernig á að opna hylki og strá innihaldinu í vökva sem hæfir aldri sjúklingsins:

Hafðu samband við apótekið ef þú átt ekki viðeigandi munngjafarsprautu til að gefa lyfið heima.

	Skref 1: • Haldið í báða enda hylkisins þannig að það sé lárétt, snúið í gagnstæðar áttir. • Togið hylkið í sundur til að tæma innihaldið í lítinn bolla eða glas. Perlurnar komast ekki í gegnum op á pela eða stútkönnu. • Bankið varlega á hylkið til að tryggja að allar perlurnar komi út. Endurtakið fyrri skref ef meira en eitt hylki þarf til að ná skammtinum.
	• Bætið við 1 teskeið (5 ml) af vökva sem hæfir aldri barnsins (t.d. brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða vatni). • Látið perlurnar liggja í vökvanum í um það bil 5 mínútur þangað til þær eru gegnblautar (perlurnar leysast ekki upp).
	Skref 2: • Eftir 5 mínútur á að dýfa stút munngjafarsprautunnar að fullu ofan í blöndunarbollann. • Dragið stimpil sprautunnar hægt upp til að draga vökva/perlublönduna upp í sprautuna. Ýtið stimplinum varlega niður aftur til að losa vökvan/perlublönduna aftur ofan í blöndunarbollann. Gerið þetta 2 til 3 sinnum til að tryggja að perlurnar hafi blandast vel við vökvan.
	Skref 3: • Dragið allt innihaldið upp í munngjafarsprautuna með því að toga í stimpilinn á enda sprautunnar.
	Skref 4: • Setjið stút munngjafarsprautunnar fremst í munn barnsins á milli tungunnar og innri hliðar munnsins og þrýstið síðan stimplinum varlega inn til að sprauta vökvanum/perlublöndunni á milli tungu barnsins og innri hliðar munnsins. Ekki sprauta vökva/perlublöndu aftast í háls barnsins því það gæti valdið því að barnið kúgast eða því svelgist á.
• Ef einhver perlu/vökvablanda er eftir í blöndunarbollanum, skal endurtaka skref 3 og skref 4 þangað til allur skammturinn hefur verið gefinn. • Gefið allan skammtinn strax eftir blöndun. Ekki má geyma vökva/perlublönduna til síðari notkunar. • Gefið brjóstamjólk, þurrmjólkurblöndu eða annan vökva sem hæfir aldri barnsins eftir að skammturinn hefur verið tekinn. • Fargið öllum tómum hylkisskeljum.	