

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistų prašoma pranešti apie galimas nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas).

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KAYFANDA 200 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 400 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 600 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 1 200 mikrogramų kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

KAYFANDA 200 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 200 mikrogramų odeviksibato.

KAYFANDA 400 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 400 mikrogramų odeviksibato.

KAYFANDA 600 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 600 mikrogramų odeviksibato.

KAYFANDA 1 200 µg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra odeviksibato seskvihidrato, kurio kiekis atitinka 1200 mikrogramų odeviksibato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

KAYFANDA 200 µg kietosios kapsulės

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A200“.

KAYFANDA 400 µg kietosios kapsulės

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A400“.

KAYFANDA 600 µg kietosios kapsulės

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A600“.

KAYFANDA 1200 µg kietosios kapsulės

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A1200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

KAYFANDA skirtas 6 mėnesių ar vyresnių pacientų, kurie serga Alaželio (*Alagille*) sindromu (ALGS), cholestazės sukulto niežėjimo gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojams, turintiems ALGS gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama odeviksibato dozė yra 120 µg/kg, vartojama per burną, kartą per parą, ryte. Odeviksibato galima vartoti su maistu arba nevalgius.

1 lentelėje nurodomas kapsulių, kurių reikia vartoti kasdien atsižvelgiant į kūno svorį, stiprumas ir skaičius, kad būtų pasiekta apytiksliai 120 µg/kg paros dozė, kai didžiausia paros dozė yra 7 200 µg.

1 lentelė. Odeviksibato kapsulių, kurių reikia nominaliai 120 µg/kg paros dozei pasiekti, kiekis

Kūno svoris (kg)	Viso µg dozėje	600 µg kapsulių kiekis		1200 µg kapsulių kiekis
Nuo 4 iki < 7,5	600	1	arba	Netaikoma
Nuo 7,5 iki < 12,5	1 200	2	arba	1
Nuo 12,5 iki < 17,5	1 800	3	arba	Netaikoma
Nuo 17,5 iki < 25,5	2 400	4	arba	2
Nuo 25,5 iki < 35,5	3 600	6	arba	3
Nuo 35,5 iki < 45,5	4 800	8	arba	4
Nuo 45,5 iki < 55,5	6 000	10	arba	5
≥ 55,5	7 200	12	arba	6

Siekiant paprastesnio vartojimo rekomenduojamas **paryškintas** kapsulių stiprumas / kiekis. Jei reikia, nominaliai dozei pasiekti gali būti derinamos visų 4 stiprumų kapsulės.

Dozės sumažinimas

Pasireiškus netoleravimui (≥ 3 paras trunkantis viduriavimas, kuris laikomas sunkiu ar dėl jo reikia i.v. hidracijos [žr. 4.4 skyrių]) ir atmetus kitas priežastis, galima apsvarstyti sumažinti dozę iki 40 µg/kg per parą. Kai netoleravimo reiškiniai stabilizuojami, dozė turi būti padidinta iki 120 µg/kg per parą.

2 lentelėje nurodomas kapsulių, kurias reikia vartoti kasdien atsižvelgiant į kūno svorį, stiprumas ir kiekis, kad būtų pasiekta apytikslė 40 µg/kg paros dozė.

2 lentelė. Odeviksibato kapsulių, kurių reikia nominaliai 40 µg/kg paros dozei pasiekti, kiekis

Kūno svoris (kg)	Viso µg dozėje	200 µg kapsulių kiekis		400 µg kapsulių kiekis
Nuo 4 iki < 7,5	200	1	arba	Netaikoma
Nuo 7,5 iki < 12,5	400	2	arba	1
Nuo 12,5 iki < 17,5	600	3	arba	Netaikoma
Nuo 17,5 iki < 25,5	800	4	arba	2
Nuo 25,5 iki < 35,5	1 200	6	arba	3
Nuo 35,5 iki < 45,5	1 600	8	arba	4
Nuo 45,5 iki < 55,5	2 000	10	arba	5
≥ 55,5	2 400	12	arba	6

Siekiant paprastesnio vartojimo rekomenduojamas **paryškintas** kapsulių stiprumas / kiekis. Jei reikia, nominaliai dozei pasiekti gali būti derinamos visų 4 stiprumų kapsulės.

Pacientams, kuriems po 6 mėnesių nepertraukiamo kasdienio gydymo odeviksibatu gydymo naudos nenustatoma, reikia apsvarstyti alternatyvų gydymą.

Praleistos dozės

Pamiršęs suvartoti odeviksibato dozę, pacientas turi kuo greičiau ją suvartoti, bet neviršyti vienos dozės per parą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Nėra klinikinių duomenų apie odeviksibato vartojimą pacientams su nustatytu vidutiniu ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems reikalinga hemodializė. Tačiau, kadangi išsiskyrimas per inkstus nereikšmingas, šiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Odeviksibatas nėra pakankamai ištirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją). Kadangi absorbcija yra minimali, dozės koreguoti nereikia. Tačiau rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra galutinės stadijos kepenų liga arba progresuoja dekompensacija (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Odeviksibato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

KAYFANDA skirtas vartoti per burną. Vartoti ryte su valgiu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Didesnės 200 µg ir 600 µg kapsulės skirtos nuryti, tačiau jas galima ir atidaryti bei užbarstyti ant maisto arba suberti į skystį.

Mažesnes 400 µg ir 1200 µg kapsules reikia nuryti visas, tačiau jas galima ir atidaryti bei užbarstyti ant maisto arba suberti į skystį.

Jei kapsulę reikia nuryti visą, pacientui turi būti nurodyta ją suvartoti ryte, užsigeriant stikline vandens.

Vartojimas su minkštu maistu

Jei kapsulę reikia atidaryti ir užbarstyti ant minkšto maisto, pacientui / prižiūrinčiajam asmeniui turi būti nurodyta:

- į dubenį įdėti nedidelį kiekį (30 ml arba 2 šaukštus) minkšto maisto (jogurto, obuolių tyrės, avižinės košės, bananų tyrės, morkų tyrės, šokolado skonio pudingo ar ryžių pudingo). Maistas turi būti kambario temperatūros arba žemesnės;
- kapsulę laikyti horizontaliai už abiejų galų, pasukti priešingomis kryptimis ir patraukti, kad granulės išbyrėtų į dubenį su minkštu maistu. Kapsulę reikia švelniai papurtyti, kad išbyrėtų visos granulės;
- pakartoti ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės;
- granules atsargiai sumaišyti su minkštu maistu naudojant šaukštą;
- sumaišius nedelsiant suvartoti visą dozę. Šio mišinio negalima palikti kitam kartui;

- suvartojus dozę, išgerti stiklinę vandens;
- išmesti visus tuščius kapsulės dangtelius.

Vartojimas su skysčiais (reikia naudoti geriamąjį švirkštą)

Jei kapsules reikia atidaryti ir suberti į skystį, pacientui / prižiūrinčiam asmeniui turi būti nurodyta:

- kapsulę laikyti horizontaliai už abiejų galų, pasukti priešingomis kryptimis ir patraukti, kad granulės išbyrėtų į mažą maišymo puodelį. Kapsulę reikia švelniai papurtyti, kad išbyrėtų visos granulės;
- pakartoti ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės;
- įpilti 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) pagal amžių tinkamo skysčio (pvz., motinos pieno, pieno mišinio arba vandens). Palikti granules skystyje apie 5 minutes, kad jos visiškai sudrėktų (granulės neištirps);
- po 5 minučių į maišymo puodelį įmerkti geriamojo švirkšto galiuką; lėtai traukti švirkšto stūmoklį, susiurbiant į jį skysčio ir granulių mišinį. Atsargiai vėl įstumti stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys subėgtų atgal į maišymo puodelį. Kartoti šį veiksmą 2–3 kartus, siekiant užtikrinti, kad granulės gerai susimaišys su skysčiu (granulės neištirpsta);
- įtraukti visą turinį į švirkštą, ištraukiant stūmoklį iki švirkšto galo;
- įkišti švirkšto galiuką į vaiko burną tarp liežuvio ir žando, tada švelniai stumti stūmoklį žemyn, kad skysčio ir granulių mišinys sutekėtų tarp vaiko liežuvio ir žando. Neleisti skysčio ir granulių mišinio vaikui į ryklę, nes jis gali imti žiaukčioti arba springti;
- jeigu maišymo puodelyje liko granulių ir skysčio mišinio, kartoti ankstesnį veiksmą, kol bus sugirdyta visa dozė. Mišinio negalima palikti kitam kartui;
- suvartojus dozę, duoti motinos pieno, pieno mišinio arba kito pagal amžių tinkamo skysčio;
- išmesti visus tuščius kapsulės dangtelius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Enterohepatinė cirkuliacija

Odeviksibato veikimo mechanizmas reikalauja, kad būtų išsaugota tulžies rūgščių enterohepatinė cirkuliacija ir tulžies druskos pernešimas į tulžies kanalus. Ligos, vaistiniai preparatai ar chirurginės procedūros, pažeidžiančios virškinimo trakto judrumą arba tulžies rūgščių enterohepatinę cirkuliaciją, įskaitant tulžies druskos pernešimą į tulžies kanalus, gali sumažinti odeviksibato veiksmingumą.

Viduriavimas

Pranešta, kad vartojant odeviksibato, viduriavimas yra dažna nepageidaujama reakcija. Viduriavimas gali sukelti dehidrataciją. Pacientus reikia reguliariai stebėti, kad pasireiškus viduriavimui, būtų užtikrinta pakankama hidratacija (žr. 4.8 skyrių). Viduriavimui išliekant, gali reikėti laikinai sustabdyti arba nutraukti gydymą.

Kepenų funkcijos stebėjimas

Odeviksibatu gydytiems pacientams buvo stebėtas aspartataminotransferazės (AST), alaninaminotransferazės (ALT), gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcijos tyrimų rezultatus reikia stebėti prieš pradedant gydymą ir gydymo odeviksibatu metu.

Pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidėję, ir jiems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child Pugh* klasifikaciją), reikia stebėti dažniau.

Riebaluose tirpių vitaminų absorbcija

Prieš pradedant gydymą odeviksibatu, rekomenduojama visiems pacientams įvertinti riebaluose tirpių vitaminų (RTV) kiekį (vitaminų A, D, E) ir tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), stebint pagal standartinę klinikinę praktiką. Jei nustatomas RTV trūkumas, reikia skirti vartoti papildus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Riebaluose tirpūs vitaminai

Atliekant klinikinius tyrimus pastebėta, kad kai kuriems pacientams, vartojantiems odeviksibato, sumažėjo riebaluose tirpių vitaminų kiekis. Reikia stebėti riebaluose tirpių vitaminų kiekį (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tarpininkaujant nešikliui

Odeviksibatas yra eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas. Suaugusiems sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant stiprų P-gp inhibitorių itrakonazolą, vienos odeviksibato 7200 µg dozės ekspozicija kraujo plazmoje padidėjo maždaug 50–60 %. Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai svarbiu. *In vitro* nenustatyta jokių kitų galimai svarbių sąveikų su nešikliu (žr. 5.2 skyrių).

Sąveikos tarpininkaujant citochromui (CYP) P450

In vitro, odeviksibatas nesužadino CYP fermentų (žr. 5.2 skyrių).

Atliekant *in vitro* tyrimus nustatyta, kad odeviksibatas yra CYP3A4/5 inhibitorius (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant odeviksibato, plotas po geriamojo midazolamo (CYP3A4 substrato) kreivę (AUC) sumažėjo 30 %, o 1-OH-midazolamo ekspozicija sumažėjo mažiau nei 20 %, tai nėra kliniškai reikšminga.

Ursodeoksicholio rūgštis ir rifampicinas

Sąveikos su ursodeoksicholio rūgštimi ir rifampicinu tyrimų neatlikta.

Lipofiliniai vaistiniai preparatai

Su sveikomis suaugusiomis moterimis atlikus sąveikos tyrimą su lipofiliniais sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje buvo etinilestradiolio (EE) (0,03 mg) ir levonorgestrelio (LVN) (0,15 mg), kartu vartojamas odeviksibatas poveikio LVN AUC neturėjo, o EE AUC sumažėjo 17 %; tai nėra kliniškai reikšminga. Sąveikos su kitais lipofiliniais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta, todėl negalima atmesti poveikio kitų riebaluose tirpių vaistinių preparatų absorbcijai galimybės.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais. Skirtumų tarp suaugusių pacientų ir vaikų nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys, gydamos odeviksibatu, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie odeviksibato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Odeviksibato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar odeviksibato arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Informacijos apie odeviksibato išsiskyrimą gyvūnų piene nepakanka (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo odeviksibatu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais nerodo jokio tiesioginio ar netiesioginio poveikio vaisingumui ar reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Odeviksibatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausia nepageidaujama reakcija ALGS sergantiems pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems odeviksibatu, buvo viduriavimas (36,5 %). Kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo pilvo skausmas (17,3 %), nesmarkiai ir vidutiniškai padidėję kepenų funkcijos rodikliai (bendras dažnis 17,3 %), vitaminų D (13,5 %) ir E (9,6 %) kiekio sumažėjimas bei vėmimas (5,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ALGS sergantiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos skirstomos pagal organų sistemų klases ir jų dažnio grupę. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis ALGS sergantiems pacientams

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	viduriavimas, pilvo skausmas ^{a*}
	Dažnas	vėmimas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	hepatomegalija, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas*, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas*, gamaglutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas*,

		bilirubino kiekio padidėjimas kraujyje*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	vitamino D trūkumas
	Dažnas	vitamino E trūkumas

^aApima viršutinės pilvo dalies skausmą

*Žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su virškinimo traktu susijusios nepageidaujamų reakcijos

Dažniausia nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą buvo viduriavimas, dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo ir nekeliantis pavojaus. Keliems pacientams dėl viduriavimo teko laikinai nutraukti gydymą ir skirti rehidrataciją (žr. 4.4 skyrių). Kitos virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo pilvo skausmas ir vėmimas, reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir daugeliu atvejų ilgai netruko.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažniausios kepenų nepageidaujamų reakcijos buvo bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas, AST, ALT ir GGT aktyvumo padidėjimas. Dauguma šių nuokrypių buvo nesunkūs ir nepavojingi, šie rodiklių padidėjimai vaistinio preparato sukeltos kepenų pažeidimo nerodė. Kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas buvo stebimas dėl ALGS būdingos kepenų patofiziologijos, todėl rekomenduojama stebėti kepenų funkcijos tyrimų rezultatus (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dėl sumažėjusio tulžies rūgščių išsiskyrimo į žarnyną ir malabsorbcijos rizikos, ALGS sergantiems vaikams, kuriems yra lėtinė cholestazė, kyla riebaluose tirpių vitaminų trūkumo rizika, net ir vartojant papildus (žr. 4.4 skyrių). Ilgalaikio gydymo odeviksibatu metu buvo stebimas vitaminų kiekio sumažėjimas; daugumai šių pacientų buvo skirti atitinkami papildai. Bendrai keliems pacientams pasireiškė riebaluose tirpių vitaminų trūkumas, kurį gydant papildai nedavė naudos. Šie reiškiniai buvo neintensyvūs ir dėl jų gydymas odeviksibatu nebuvo pristabdytas ar nutrauktas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Po vaistinio preparato registracijos svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus gali pasireikšti simptomai, atsirandantys dėl pernelyg didelio vaistinio preparato žinomo farmakodinaminio poveikio – daugiausia viduriavimas.

Didžiausia dozė, skirta sveikiems suaugusiems tiriamiesiems klinikinių tyrimų metu, buvo 10 000 µg odeviksibato kaip viena dozė, ir ji neturėjo jokių neigiamų pasekmių.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia gydyti simptomiškai ir pagal poreikį reikia taikyti pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: tulžies ir kepenų gydymas, kiti tulžies gydymui skirti vaistai, ATC kodas: A05AX05

Veikimo mechanizmas

Odeviksibatas yra grįžtamasis, stipriai veikiantis, selektyvus klubinės žarnos tulžies rūgšties nešiklio (angl. *ileal bile acid transporter, IBAT*) inhibitorius.

Odeviksibatas veikia lokaliai distalinėje klubinėje žarnoje, kad sumažintų tulžies rūgščių įsisavinimą ir padidintų tulžies rūgščių pašalinimą per storąją žarną, sumažinant tulžies rūgščių koncentraciją kraujo serume. Tulžies rūgščių kiekio sumažėjimas kraujo serume nekoreliuoja su sistetine farmakokinetika (FK).

Klinikinis veiksmingumas

Odeviksibato veiksmingumas pacientams, sergantiems ALGS, buvo įvertintas dviejuose 3 fazės tyrimuose. Tyrimas A4250-012 (ASSERT) buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas su 52 pacientais, kuriems patvirtinta ALGS diagnozė. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 suskirstyti į grupes vartoti 120 µg/kg per parą odeviksibato arba placebo ir stratifikuoti pagal amžių randomizacijos metu (<10 metų ir nuo ≥10 iki <18 metų). Pacientai, kurių ALT atrankos metu buvo > 10 × viršutinę normos ribą (VNR) arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo >15 × VNR, į ASSERT tyrimą nebuvo įtraukti.

Baigę dalyvavimą tyrime ASSERT, pacientai galėjo dalyvauti 72 savaičių atvirajame pratęsimo tyrime - A4250-015 (ASSERT-EXT). Buvo analizuojami tyrimo ASSERT rezultatai ir apibendrinti tyrimų ASSERT ir ASSERT-EXT rezultatai, atspindintys abiejuose tyrimuose 96 savaičių trukmės gydymą odeviksibatu pabaigusiu pacientų duomenis.

ASSERT tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo kasymosi sunkumo balo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 6-ojo mėnesio (21–24 savaičių), remiantis blogiausiu kasymosi balu pagal stebėtojo praneštą rezultatą (angl. *observer-reported outcome, ObsRO*). Kasymasis vertintas vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare pagal 5 balų skalę (0–4).

Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo tulžies rūgšties kraujo serume pokytis nuo pradinio vertinimo iki vidutiniškai 20 ir 24 savaičių. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys apėmė miego parametrų pokytį nuo pradinio vertinimo iki gydymo pabaigos (vertinant pagal 5 balų skalę [0–4]), bendro cholesterolio koncentraciją ir gydytojo atliktą ksantomų įvertinimą.

ASSERT tyrime pacientų amžiaus mediana (intervalas) buvo 5,45 (nuo 0,5 iki 15,5) metų; 51,9 % buvo vyriškos lyties ir 82,7 % – baltaodžiai. 92,3 % pacientų nustatyta Jagged kanoninio NOTCH ligando 1 (JAG1) mutacija, o 7,7 % pacientų – NOTCH2 mutacija. Pradinio vertinimo metu 98,1 % pacientų kartu vartojo vaistinius preparatus nuo niežėjimo, įskaitant ursodeoksicholio rūgštį (88,5 %). Iš viso 51 (98,1 %) iš 52 pacientų buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, o 1 (1,9 %) (placebo grupėje) buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, C klasės pagal *Child-Pugh*. Apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) pradinis vidurkis (standartinis nuokrypis, SN) buvo 158,65 (51,437) ml/min./1,73 m². ALT, AST aktyvumo ir bilirubino kiekio pradinis vidurkis (SN) atitinkamai buvo 173,7 (84,48) V/l, 167,0 (83,22) V/l ir 55,14 (47,911) µmol/l. Kasymosi skalės rodiklio (intervalas: 0–4) ir tulžies rūgščių kiekio kraujo serume pradinis vidurkis (SN) buvo panašus odeviksibatu gydomų pacientų (atitinkamai 2,80 [0,520] ir 237,4 [114,88] µmol/l) ir placebo gydomų pacientų (atitinkamai 3,01 [0,636] ir 246,1 [120,53] µmol/l).

4-oje lentelėje pateikiami vidutinio kasymosi balo, vertinamo pagal ObsRO, pokyčio nuo pradinio vertinimo rezultatai iki 6-ojo mėnesio (21–24 savaitės) ir tulžies rūgščių koncentracijos kraujo serume pokyčio nuo pradinio vertinimo rezultatai iki vidutiniškai 20–24 savaičių.

4 lentelė. Pagrindinių odeviksibato ir placebo veiksmingumo rezultatų palyginimas 24 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu (tyrimas ASSERT)

	Placebas (N = 17)	Odeviksibatas 120 µg/kg paros dozė (N = 35)
Vidutinio kasymosi balo^a pokytis nuo pradinio vertinimo iki 6-ojo gydymo mėnesio (21–24 savaitės)		
MK vidurkis (95 % PI) ^b	-0,80 (-1,27, -0,33)	-1,69 (-2,04, -1,34)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (95 % PI) ^b		-0,88 (-1,44, -0,33)
Dvipusio kriterijaus p-reikšmė ^b		0,0025
Tulžies rūgšties koncentracijos (µmol/l) kraujo serume pokytis nuo pradinio vertinimo iki vidutiniškai 20 ir 24 gydymo savaitių		
MK vidurkis (95 % PI) ^b	22,39 (-34,75, 79,52)	-90,35 (-1,33, -47,56)
MK vidurkių skirtumas, plg. su placebo (95 % PI) ^b		-112,74 (-178,78, -46,69)
Dvipusio kriterijaus p-reikšmė ^b		0,0012

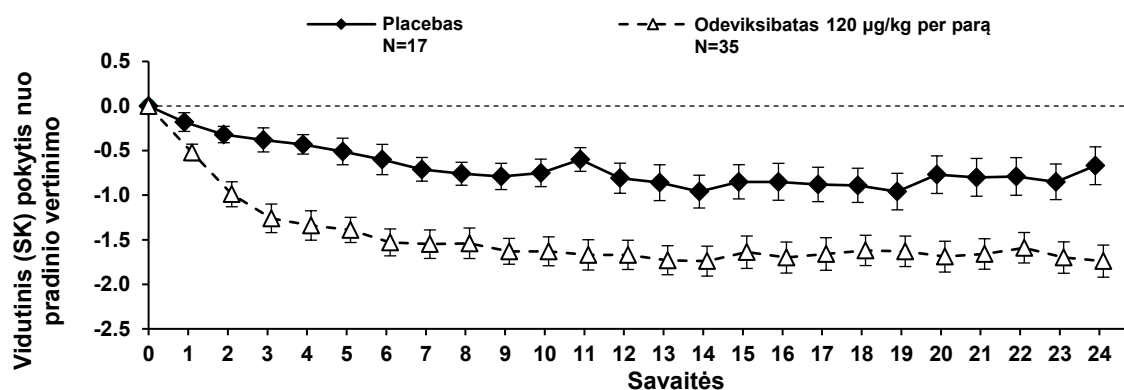
PI: pasikliautinis intervalas; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis

^aRemiantis ObsRO įrankiu, kuris yra patvirtinta 0-4 balų skalė, skirta pildyti prižiūrinčiam asmeniui (0=nėra simptomo; 4=sunkūs simptomai), ir buvo pastebėta, kad jos vertinimo pokytis $\geq 1,0$ yra kliniškai reikšmingas.

^bAnalizės pagrįstos mišraus modelio kartotinių matavimų metodu (angl. *mixed-model effect repeated measures*, MMRM), kaip kovariantą naudojant pradinio vertinimo kasymosi balą arba pradinio vertinimo tulžies rūgšties koncentraciją serume (atsižvelgiant į vertinamąją baigtį), o kaip fiksuotą efektą naudojant pradinio vertinimo amžiaus stratifikaciją (<10, ≥ 10 metų), pradinio vertinimo tiesioginio bilirubino rodiklį (tik kasymosi balui), gydymo grupę, laiką (mėnesiai / vizitai) ir gydymo bei laiko sąveiką.

1-ajame ir 2-ajame pav. grafiškai pateikti atitinkami pacientų vidutinių kasymosi balų vidutiniai standartinės klaidos pokyčiai (SK) nuo pradinio vertinimo kiekvienoje gydymo grupėje kiekvieną savaitę ir pacientų tulžies rūgšties koncentracija kraujo serume kiekvienoje gydymo grupėje kiekvieną mėnesį.

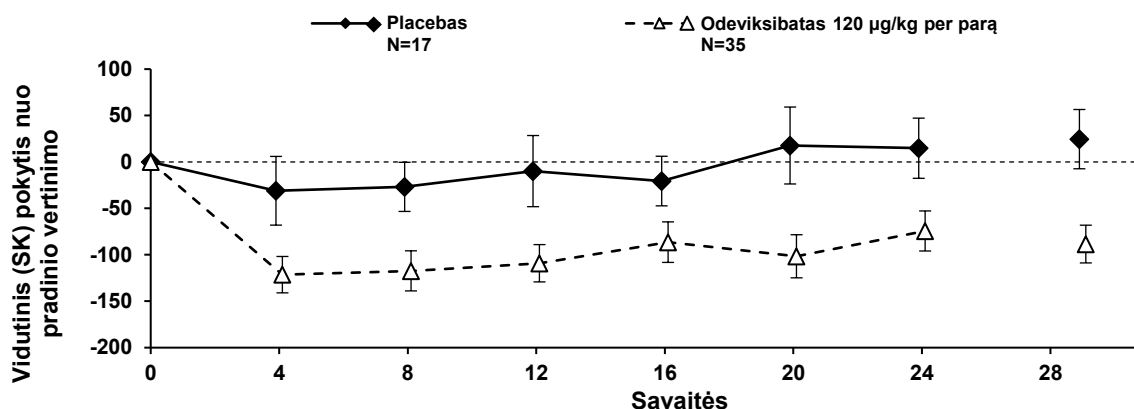
1 pav. Vidutinis ($\pm$ SK) pokytis nuo pradinio niežėjimo (kasymosi) sunkumo balo vertinimo per laiką (ASSERT)



Pacientų skaičius

Placebas	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 per parą	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

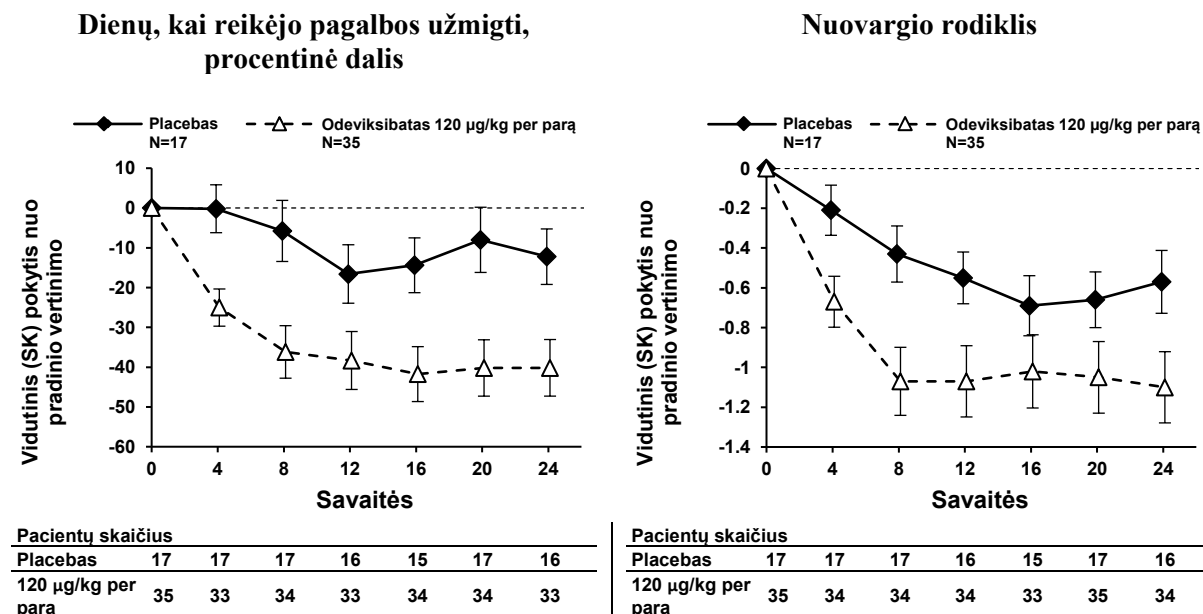
2 pav. Tulžies rūgšties koncentracijos kraujo serume ($\mu\text{mol/l}$) vidurkio ($\pm\text{SK}$) pokytis nuo pradinės reikšmės per laiką (ASSERT)



Pacientų skaičius							
Placebas	17	16	15	16	17	15	16
120 µg/kg per parą	35	34	35	35	35	35	33
							17

Sutinkamai su niežėjimo (kasymosi) intensyvumo mažėjimo rezultatais, vartojant odeviksibato pagerėjo daugelis miego parametrų. 3-ajame pav. grafiškai pavaizduoti dviejų miego parametrų pagerėjimo vidutiniai pokyčiai (SK) nuo pradinio vertinimo pagal gydymo grupę kiekvieną mėnesį, įskaitant procentinę dalį dienų, kai reikėjo pagalbos užmigti ir nuovargio rodiklį dienos metu. Panašūs rezultatai stebėti per laiką vertinant procentinę dalį dienų, kai vaiką reikėjo raminti, kad eitų miegoti, ir procentinę dalį dienų, kai vaikas miegojo su prižiūrinčiuoju asmeniu.

3 pav. Miego parametrų vidutinis ($\pm\text{SK}$) pokytis nuo pradinės reikšmės per laiką (ASSERT)



3 fazės 72 savaičių trukmės tyrimo ASSERT-EXT gydymo periodą užbaigė viso 44 (85 %) iš 52 odeviksibatą vartojusių pacientų. 52 pacientams apibendrinus 3 fazės tyrimus gydymo odeviksibatu trukmės mediana buvo 99,79 savaitės, trukmė svyravo iki 2,5 metų. Bendrai 45 (87 %) iš 52 pacientų odeviksibatą vartojo > 72 savaites, 32 (64 %) vartojo > 96 gydymo savaites.

Tyrimo ASSERT-EXT tęsiant gydymą odeviksibatu 120 µg/kg per parą doze, toliau gerėjo niežėjimo rodiklis, jo rezultatai 69–72-ąją savaitę apibendrintoje populiacijoje (n = 43) rodo -1,95 (0,838) vidutinį (SN) pokytį nuo pradinio vertinimo. Tiems 31 pacientui, kurie abiejuose 3 fazės tyrimuose vartojo odeviksibato ir kurių duomenys buvo įtraukti į analizę, besitęsiantis pagerėjimas buvo stebimas 93–96 savaitę, vidutinis (SN) pokytis nuo pradinio vertinimo buvo -2,18 (0,876). Tulžies rūgšties kraujo serume koncentracijos sumažėjimas išliko 72-ąją savaitę, kai vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo buvo -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml; n = 44). Tarp tų 30 pacientų, kurie abiejuose 3 fazės tyrimuose vartojo odeviksibato ir kurių duomenys 96-ąją savaitę buvo įtraukti į analizę, tulžies rūgšties koncentracijos kraujo serume pokytis nuo pradinio vertinimo buvo -123,9 µmol/l (-50,6 µg/ml). Miego rodiklių, cholesterolio koncentracijos kraujo serume ir ksantomų pagerėjimas išliko ilgalaikio gydymo metu.

Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus per burną, odeviksibatas absorbuojamas minimaliai; absoliutaus biologinio prieinamumo žmonėms duomenų nėra, o apytikris santykinis biologinis prieinamumas yra < 1 %. Didžiausia odeviksibato koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekama per 1–5 valandas. Vaikams (amžius nuo 0,756 iki 17,1 metų; kūno svoris nuo 5,6 iki 58 kg) stebėtos ekspozicijos apsiriboja apatinėmis vertėmis; 40 % ALGS sergančių pacientų mėginių 120 µg/kg paros dozės mažiausios reikšmės buvo mažesnės už aptikimo ribą. Vidutinė C_{max} reikšmė ALGS sergantiems vaikams skiriant 120 µg/kg paros dozę yra 1,13 mg/ml, o vidutinė AUC reikšmė buvo 13,2 ng x h/ml. Vartojant kartą per parą odeviksibato kaupimosi stebėta nebuvo.

Maisto poveikis

Pagal sisteminę odeviksibato ekspoziciją veiksmingumo numatyti negalima. Todėl manoma, kad dozės dėl maisto poveikio koreguoti nereikia. Kartu vartojant riebaus maisto (800–1 000 kalorijų, kurių maždaug 50 % bendro kalorijų kiekio gaunama iš riebalų), C_{max} ir AUC_{0–24} atitinkamai sumažėjo maždaug 72 % ir 62 %, palyginus su vartojimu nevalgius. Odeviksibato užbarsčius ant obuolių tyrės, pastebėtas C_{max} ir AUC_{0–24} sumažėjimas atitinkamai maždaug 39 % ir 36 %, palyginus su vartojimu nevalgius. Atsižvelgiant į santykio tarp FK/ farmakodinamikos (FD) nebuvimą ir poreikį jaunesniems vaikams odeviksibato kapsulės turinį užbarstyti ant maisto produktų, odeviksibatą galima vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Daugiau nei 99 % odeviksibato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Manoma, kad vidutinis pasiskirstymo tūris (V/F) ALGS sergantiems vaikams yra 1 160 l. Geometrinis pagal kūno svorį pakoreguoto V/F vidurkis sergantiems ALGS yra 57,9 l/kg.

Biotransformacija

Odeviksibatas žmogaus organizme metabolizuojamas minimaliai.

Eliminacija

Sveikiems suaugusiesiems per burną suvartojus vieną 3 000 µg radioaktyvaus odeviksibato dozę, vidutinis suvartotos dozės pašalinimas per išmatas buvo 82,9 %, per šlapimą – mažiau nei 0,002 %. Nustatyta, kad daugiau kaip 97 % išmatų radioaktyvumo yra nepakitęs odeviksibatas.

Manoma, kad tariamasis vidutinis klirensas CL/F ALGS sergantiems pacientams yra 212 l/h, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug yra 4,75 val. Geometrinis pagal kūno svorį pakoreguoto CK/F vidurkis sergantiems ALGS yra 10,5 l/h/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

C_{max} ir AUC_{0-t} didėja proporcingai didinant dozes, tačiau dėl didelio tarpasmeninio kintamumo – maždaug 40 % – neįmanoma tiksliai įvertinti dozės proporcingumo.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Remiantis odeviksibato veikimo virškinimo trakte mechanizmu ir vieta, santykis tarp sisteminės ekspozicijos ir klinikinio poveikio nestebimas. Taip pat nebuvo galima nustatyti dozės ir atsako santykio tirtame 10–200 µg/kg paros dozės intervale ir FD 7α-hidroksi-4-cholesten-3-ono (C4) ir fibroblastų augimo faktoriaus 19 (FGF19) parametruose.

Ypatingos populiacijos

Jokių su amžiumi, lytimi ar rase susijusių kliniškai reikšmingų odeviksibato FK skirtumų nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Visiems ALGS sergantiems pacientams dėl šios ligos pasireiškė tam tikro laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas. Remiantis populiacijos FK analize, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), nustatytos panašios farmakokinetikos savybės, palyginti su kitais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija nesutrikusi. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), nustatyta 77,0 % mažesnis CL/F, palyginti su pacientais, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas arba kurių kepenų funkcija nesutrikusi ir odeviksibato ekspozicija pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas buvo 4–9 kartus didesnė. Plazmos AUC vartojant 120 µg/kg per parą dozę pacientams, kuriems nustatyta A klasė pagal *Child-Pugh*, svyravo nuo 1,52 iki 10,4 ng × h/ml, o pacientams, kuriems nustatyta B klasė pagal *Child-Pugh* – nuo 5,50 iki 74,5 ng × h/ml. Nors CL/F reikšmės buvo mažesnės, o V/F reikšmės buvo didesnės pacientams, kuriems buvo B klasės sutrikimas pagal *Child-Pugh*, palyginti su kitais tiriamaisiais, odeviksibato kaupimosi nenustatyta ir saugumo charakteristikos tarp šių pacientų grupių buvo panašios. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinių duomenų apie pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra, tačiau manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturės įtakos dėl mažos sisteminės ekspozicijos ir odeviksibato nešalinimo su šlapimu.

In vitro tyrimai

Atliekant *in vitro* tyrimus, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms odeviksibatas neslopino CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 arba 2D6, tačiau tyrimai parodė, kad jis yra CYP3A4/5 inhibitorius.

Odeviksibatas neslopina šių nešiklių: P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP), organinių anijonų nešiklių (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organinių katijonų nešiklių (OCT2), įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo nešiklių (MATE1 arba MATE2-K).

Odeviksibatas yra virškinimo trakto efliukso nešiklio P-gp substratas, bet nėra BCRP substratas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant į klinikinę panašiai ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Tiriant Naujosios Zelandijos baltuosius triušius nėštumo metu, dviem iš jų pastebėtas ankstyvas gimdymas ir (arba) abortas, kai vaisiaus organogenezės laikotarpiu buvo skiriamas odeviksibatas, ekspozicijai esant $\geq 1,6$ karto didesnei už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiantis bendru odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC_{0-24}). Visų dozių grupėse pastebėtas vaikingos patelės kūno svorio ir maisto suvartojimo sumažėjimas (trumpalaikis poveikis, ekspozicijai esant 0,5 karto didesnei už numatomą dozę).

Pradedant nuo 0,5 karto didesnės ekspozicijos už klinikinę ekspoziciją žmogui (remiantis bendru odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC_{0-24}), nustatyta, kad visų dozių grupėse 7 embrionams (1,3 % iš visų embrionų, patyrusių odeviksibato dozių ekspoziciją) pasireiškė širdies ir kraujagyslių sistemos defektai (t. y. skilvelio divertikulas, mažas skilvelis ir išsiplėtusi aortos arka). Tokių apsigimimų nenustatyta odeviksibatą skiriant žiurkėms nėštumo metu. Dėl tyrimų su triušiais rezultatų, negalima atmesti odeviksibato poveikio širdies ir kraujagyslių vystymuisi.

Atliekant tyrimus su žiurkėmis, odeviksibatas neturėjo jokio poveikio žiurkių reprodukinei funkcijai, vaisingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi ar prenataliniam / postnataliniam vystymuisi, ekspozicijai esant 133 kartų didesnei už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiantis bendru odeviksibato kiekiu kraujo plazmoje AUC_{0-24}), įskaitant jaunikius (ekspozicijai esant 63 kartų didesnei už numatomą ekspoziciją žmogui).

Informacijos apie odeviksibato išsiskyrimą į gyvūnų pieną nepakanka. Atliekant tyrimus su gyvūnais, odeviksibato buvimas patelės piene nebuvo matuojamas. Ekspozicija pasireiškė žindančių patelių jaunikiams, atliekant toksiškumo prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimus su žiurkėmis (odeviksibato koncentracijai žindančių patelių kraujo plazmoje esant 3,2–52,1 %). Todėl gali būti, kad odeviksibato išsiskiria į motinos pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

KAYFANDA 200 µg ir 600 µg kietosios kapsulės
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

KAYFANDA 400 µg ir 1200 µg kietosios kapsulės
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su apsauga nuo atidarymo ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu.
Pakuotės dydis: 30 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (<i>PASS</i>): siekiant toliau tirti ilgalaikį odeviksibato, skiriamo cholestazės sukkelto niežėjimo esant Alaželio (<i>Alagille</i>) sindromui (ALGS) gydyti 6 mėnesių ar vyresniems pacientams saugumą, registruotojas turi atlikti tyrimą, remdamasis 6 mėnesių ar vyresnių sergančių Alaželio sindromu (ALGS) pacientų ligų registro duomenimis, ir pateikti jo rezultatus.	Metinės tarpinės ataskaitos turi būti pateiktos kartu su metiniais pakartotiniais vertinimais.
Siekiant užtikrinti tinkamą odeviksibato saugumo ir veiksmingumo stebėjimą jį skiriant cholestazės sukkelto niežėjimo esant Alaželio (<i>Alagille</i>) sindromui (ALGS) gydymui 6 mėnesių ar vyresniems pacientams, registruotojas kasmet pateiks bet kokios naujos informacijos, susijusios su odeviksibato saugumu ir veiksmingumu, atnaujinimus.	Kasmet (kartu su kasmetiniu pakartotiniu vertinimu)

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KAYFANDA 200 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 400 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 400 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pari
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KAYFANDA 400 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 400 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 400 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 600 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 600 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KAYFANDA 600 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 600 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 600 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 1200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 1200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KAYFANDA 1 200 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 1200 MIKROGRAMŲ KAPSULĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KAYFANDA 1200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 1200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1854/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

KAYFANDA 200 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 400 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 600 mikrogramų kietosios kapsulės
KAYFANDA 1200 mikrogramų kietosios kapsulės
odeviksibatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KAYFANDA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KAYFANDA
3. Kaip vartoti KAYFANDA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KAYFANDA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KAYFANDA ir kam jis vartojamas

Kas yra KAYFANDA

KAYFANDA sudėtyje yra veikliosios medžiagos odeviksibato. Šis vaistas padeda pašalinti tulžies rūgštis, randamas virškinimo skystyje, vadinamame tulžimi, kuri gaminama kepenyse ir žarnyne padeda skaidyti riebalus. Po to, kai padeda virškinti, tulžies rūgštys iš žarnyno paaimamos ir grąžinamos atgal į kepenis.

Kam KAYFANDA vartojamas

KAYFANDA skirtas gydyti niežėjimui, sukeltam tulžies rūgščių kaupimosi 6 mėnesių ar vyresniems pacientams, sergantiems Alaželio (*Alagille*) sindromu (ALGS).

ALGS yra reta genetinė liga, galinti paveikti daug įvairių organizmo dalių, įskaitant kepenis, širdį, akis, veidą, skeletą, kraujagysles ir inkstus. Šiuo sindromu sergantiems pacientams silpniau nuteka tulžis, todėl kraujyje ir kepenyse ima kauptis tulžies rūgštys (tai vadinama cholestaze); sutrikimas su laiku sunkėja ir dažnai būna lydimas stipraus niežulio.

Kaip KAYFANDA (odeviksibatas) veikia

KAYFANDA veikloji medžiaga odeviksibatas sumažina tulžies rūgščių sugėrimą iš žarnyno. Taip jos su išmatomis pašalinamos iš organizmo ir išvengiama jų susikaupimo kepenyse. Tokiu būdu odeviksibatas sumažina kraujyje esančių tulžies rūgščių kiekį.

2. Kas žinotina prieš vartojant KAYFANDA

KAYFANDA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija odeviksibatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KAYFANDA, jeigu:

- labai susilpnėjusi kepenų veikla;
- sumažėjusi skrandžio ar žarnyno funkcija arba sumažėjęs tulžies rūgščių tekėjimas tarp kepenų, tulžies ir plonosios žarnos dėl vaistų, chirurginių procedūrų ar ligų, išskyrus ALGS. Tai gali susilpninti odeviksibato poveikį.

Pasitarkite su savo gydytoju, jei vartojant KAYFANDA pasireiškia viduriavimas. Jei viduriuojate, gerkite pakankamai skysčių, kad išvengtumėte dehidracijos.

Gydymo KAYFANDA metu atlikus kepenų funkcijos tyrimus, gali būti padidėjęs kepenų fermentų kiekis. Prieš pradėdant gydymą KAYFANDA ir gydymo metu Jūsų gydytojas patikrins kaip veikia Jūsų kepenys. Gydytojas gali rekomenduoti dažniau stebėti Jūsų būklę, jei Jūsų kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidėję.

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu gydytojas taip pat gali patikrinti vitaminų A, D ir E koncentraciją ir TNS (tarptautinį normalizuotą santykį, kuriuo matuojama kraujavimo rizika) Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

KAYFANDA nerekomenduojamas vaikams iki 6 mėnesių, nes nežinoma, ar šioje amžiaus grupėje vaistas yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir KAYFANDA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydymas odeviksibatu gali turėti poveikį riebaluose tirpių vitaminų, tokių kaip vitaminai A, D ir E absorbcijai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

KAYFANDA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja priemonių nuo pastojimo.

Nežinoma, ar odeviksibatas gali patekti į motinos pieną ir paveikti kūdikį. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir odeviksibato naudą motinai gydytojas padės Jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar vengti motinos gydymo odeviksibatu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

KAYFANDA gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti KAYFANDA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant progresuojančią kepenų ligą su sumažėjusiu tulžies nutekėjimu.

Kiek KAYFANDA turite vartoti

- Odeviksibato dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas nustatys reikiamą kapsulių kiekį ir stiprumą.
- Rekomenduojama dozė 120 mikrogramų odeviksibato kilogramui kūno svorio vieną kartą per parą (ne didesnė kaip 7 200 mikrogramų paros dozė vieną kartą per parą). Gydytojas gali rekomenduoti sumažinti dozę iki 40 mikrogramų odeviksibato kilogramui kūno svorio kartą per parą, jei Jums pasireiškia viduriavimas, trunkantis ≥ 3 paras, viduriavimas yra sunkus arba dėl to reikia intraveninės hidratacijos.

Jei vaistas nepagerina Jūsų būklės per 6 mėnesius nepertraukiamo kasdienio gydymo, gydytojas rekomenduos alternatyvų gydymą.

Kaip vartoti KAYFANDA

Kapsules vartokite kartą per parą ryte su maistu arba nevalgę.

Visas kapsules galima nuryti užgeriant stikline vandens arba atidaryti ir užbarstyti ant maisto, arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį (pvz., motinos pieną, kūdikių mišinį arba vandenį).

Didesnės 200 ir 600 mikrogramų kapsulės skirtos atidaryti ir užbarstyti ant maisto arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį, tačiau jas galima ir nuryti.

Mažesnes 400 ir 1200 mikrogramų kapsules reikia nuryti visas, tačiau jas galima ir atidaryti bei užbarstyti ant maisto arba suberti į pagal amžių tinkamą skystį.

Išsamios instrukcijos, kaip atidaryti kapsules ir užbarstyti jų turinį ant maisto arba suberti į skystį, pateiktos šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti suvartojus per didelę KAYFANDA dozę?

Pasakykite savo gydytojui, jei manote, kad suvartojote per daug KAYFANDA.

Galimi perdozavimo simptomai yra viduriavimas ir skrandžio bei žarnyno sutrikimai.

Pamiršus pavartoti KAYFANDA

Jeigu pamiršote suvartoti KAYFANDA, pamirštą dozę suvartokite kuo greičiau, tačiau nevartokite daugiau kaip vienos dozės per parą.

Nustojus vartoti KAYFANDA

Nenustokite vartoti KAYFANDA, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas
- pilvo skausmas

dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)

- vėmimas
- kepenų padidėjimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KAYFANDA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti nebegalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KAYFANDA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra odeviksibatas.
Kiekvienoje KAYFANDA 200 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje KAYFANDA 400 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 400 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje KAYFANDA 600 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 600 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
Kiekvienoje KAYFANDA 1200 mikrogramų kietojoje kapsulėje yra 1200 mikrogramų odeviksibato (seskvihidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė

Kapsulės apvalkalas

KAYFANDA 200 mikrogramų ir 600 mikrogramų kietosios kapsulės

Hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramų ir 1200 mikrogramų kietosios kapsulės

Hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas, propilenglikolis, juodasis geležies oksidas (E172)

KAYFANDA išvaizda ir kiekis pakuotėje

KAYFANDA 200 mikrogramų kietosios kapsulės:

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A200“.

KAYFANDA 400 mikrogramų kietosios kapsulės:

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir baltos spalvos nepermatomu korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A400“.

KAYFANDA 600 mikrogramų kietosios kapsulės:

0 dydžio kapsulė (21,7 mm × 7,64 mm) su dramblio kaulo spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A600“.

KAYFANDA 1200 mikrogramų kietosios kapsulės:

3 dydžio kapsulė (15,9 mm × 5,82 mm) su oranžinės spalvos nepermatomu dangteliu ir korpusu; juodu rašalu įspaustas užrašas „A1200“.

KAYFANDA kietosios kapsulės supakuotos į plastikinį buteliuką (didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką) su nuo atidarymo apsaugotu ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Pakuotės dydis: 30 kietųjų kapsulių.

Registruotojas

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

Gamintojas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/
Luxemburg**
Ipsen NV

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

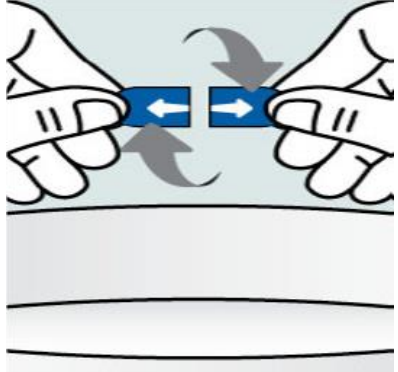
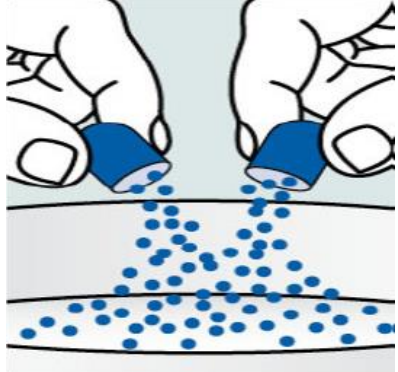
Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros svetainėje
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcijos

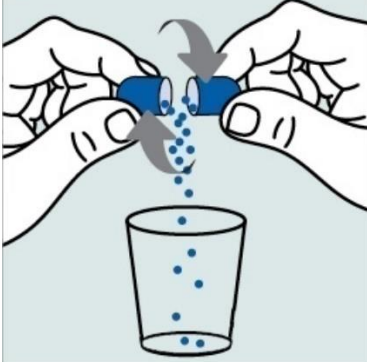
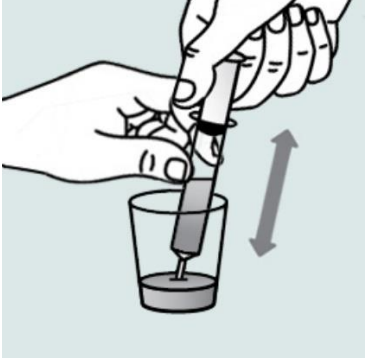
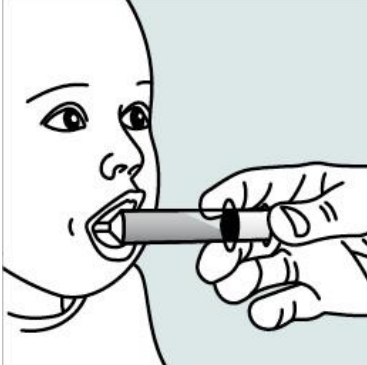
Nurodymai, kaip atidaryti kapsules ir užbarstyti jų turinį ant maisto:

1 žingsnis. Į dubenėlį įdėkite nedidelį kiekį minkšto maisto (2 šaukštus (30 ml) jogurto, obuolių tyrės, bananų ar morkų tyrės, šokolado skonio pudingo, ryžių pudingo ar avižinių dribsnių košės). Maistas turi būti kambario arba žemesnės temperatūros.

	2 žingsnis. Laikydami kapsulę horizontaliai už abiejų galų, pasukite priešingomis kryptimis.
	3 žingsnis - Atidarykite kapsulę ir suberkite granules į dubenį su minkštu maistu. - Kapsulę švelniai papurtykite, kad visos granulės išbyrėtų. - Pakartokite ankstesnį veiksmą, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės.
	4 žingsnis Kapsulės turinį švelniai sumaišykite su minkštu maistu.
- Sumaišę nedelsdami suvartokite visą dozę. Nepalikite šio mišinio kitam kartui. - Suvartoję dozę išgerkite stiklinę vandens. - Išmeskite tuščius kapsulės dangtelius.	

Instrukcijos, kaip atidaryti kapsules ir suberti jų turinį į pagal amžių tinkamą skysčių:

Jeigu namuose neturite vaistui sugirdyti tinkamo geriamojo švirkšto, kreipkitės į vaistininką.

	1 žingsnis. • Laikydami kapsulę horizontaliai už abiejų galų, pasukite priešingomis kryptimis. • Atidarykite kapsulę ir suberkite granules į mažą puodelį arba stiklinę. Iš buteliuko arba puodelio su snapeliu granulės nepratekės per skylutes. • Kapsulę švelniai papurtykite, kad visos granulės išbyrėtų. Pakartokite tai, jei reikia daugiau nei vienos kapsulės.
	• Įpilkite 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) pagal amžių tinkamo skysčio (pavyzdžiui, motinos pieno, pieno mišinio arba vandens). • Palikite granules pamirkti skystyje apie 5 minutes, kad jos visiškai sudrėktų (granulės skystyje neištirpsta).
	2 žingsnis. • Po 5 minučių į maišymo puodelį įmerkite geriamojo švirkšto galiuką. • Lėtai traukdami švirkšto stūmoklį, susiurbkite į jį skysčio ir granulių mišinį. Švelniai vėl įstumkite stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys subėgtų atgal į maišymo puodelį. Atlikite šį veiksmą 2–3 kartus, kad užtikrintumėte, jog granulės gerai susimaišys su skysčiu.
	3 žingsnis. • Įtraukite visą turinį į geriamąjį švirkštą, ištraukdami stūmoklį iki švirkšto galo.
	4 žingsnis. • Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į vaiko burną tarp liežuvio ir žando, tada švelniai stumkite stūmoklį, kad skysčio ir granulių mišinys sutekėtų tarp vaiko liežuvio ir žando. Neleiskite skysčio ir granulių mišinio vaikui į ryklę, nes jis gali imti žiaukčioti arba springti.
• Jeigu granulių ir skysčio mišinio liko maišymo puodelyje, kartokite 3 ir 4 veiksmus, kol sugirdysite visą dozę. • Sumaišę nedelsdami sugirdykite visą dozę. Nepalikite skysčio ir granulių mišinio kitam kartui. • Sugirdę dozę duokite motinos pieno, pieno mišinio arba kito pagal amžių tinkamo skysčio. • Išmeskite tuščius kapsulės dangtelius.	