

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 200 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 400 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 600 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 1200 mikrogramu cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

KAYFANDA 200 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 200 mikrogramiem odeviksibata (*odevixibat*).

KAYFANDA 400 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 400 mikrogramiem odeviksibata (*odevixibat*).

KAYFANDA 600 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 600 mikrogramiem odeviksibata (*odevixibat*).

KAYFANDA 1200 µg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur odeviksibata seskvihidrātu, kas atbilst 1200 mikrogramiem odeviksibata (*odevixibat*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

KAYFANDA 200 µg cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka “A200”.

KAYFANDA 400 µg cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka “A400”.

KAYFANDA 600 µg cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka “A600”.

KAYFANDA 1200 µg cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A1200".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

KAYFANDA ir paredzēta lietošanai holestātiskas niezes ārstēšanā pacientiem ar Alažila sindromu (ALGS) vecumā no 6 mēnešiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze ALGS ārstēšanā.

Devas

Odeviksibata ieteicamā deva ir 120 µg/kg, lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā no rīta. Odeviksibatu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

1. tabulā parādīts, cik un kāda stipruma kapsulas atbilstoši ķermeņa masai reizi dienā jālieto, lai deva aptuveni atbilstu 120 µg/kg dienā, maksimālajai dienas devai nepārsniedzot 7200 µg dienā.

1. tabula. Nominālajai devai 120 µg/kg dienā nepieciešamais odeviksibata kapsulu skaits

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā µg deva	600 µg kapsulu skaits		1200 µg kapsulu skaits
no 4 līdz < 7,5	600	1	vai	Nav piemērojams (N/P)
no 7,5 līdz < 12,5	1200	2	vai	1
no 12,5 līdz < 17,5	1800	3	vai	N/P
no 17,5 līdz < 25,5	2400	4	vai	2
no 25,5 līdz < 35,5	3600	6	vai	3
no 35,5 līdz < 45,5	4800	8	vai	4
no 45,5 līdz < 55,5	6000	10	vai	5
≥ 55,5	7200	12	vai	6

Treknrakstā norādīto kapsulu stiprumu/skaitu iesaka, ņemot vērā paredzamo lietošanas vienkāršību. Ja nepieciešams, jebkuru no četriem kapsulu stiprumiem var kombinēt pēc vajadzības, lai sasniegtu nominālo devu.

Devas samazināšana

Ja panesamības problēmas (caureja, kas ilgst ≥ 3 dienas, ir smaga, vai nepieciešama i/v rehidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu) rodas bez citiem iemesliem, var apsvērt devas samazināšanu līdz 40 µg/kg dienā. Kad panesamības problēmas ir stabilizētas, deva jāpalielina līdz 120 µg/kg dienā.

2. tabulā parādīts, cik un kāda stipruma kapsulas atbilstoši ķermeņa masai reizi dienā jālieto, lai deva aptuveni atbilstu 40 µg/kg dienā.

2. tabula. Nominālajai devai 40 µg/kg dienā nepieciešamais odeviksibata kapsulu skaits

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā µg deva	200 µg kapsulu skaits		400 µg kapsulu skaits
no 4 līdz < 7,5	200	1	vai	N/P
no 7,5 līdz < 12,5	400	2	vai	1
no 12,5 līdz < 17,5	600	3	vai	N/P
no 17,5 līdz < 25,5	800	4	vai	2
no 25,5 līdz < 35,5	1200	6	vai	3
no 35,5 līdz < 45,5	1600	8	vai	4
no 45,5 līdz < 55,5	2000	10	vai	5
≥ 55,5	2400	12	vai	6

Treknrakstā norādīto kapsulu stiprumu/skaitu iesaka, ņemot vērā paredzamo lietošanas vienkāršību. Ja nepieciešams, jebkuru no četriem kapsulu stiprumiem var kombinēt pēc vajadzības, lai sasniegtu nominālo devu.

Alternatīva ārstēšana jāpasver pacientiem, kuriem pēc 6 mēnešus ilgas nepārtrauktas ārstēšanas, lietojot odeviksibatu katru dienu, nav konstatējams ārstēšanas sniegts ieguvums.

Aizmirstas devas

Ja odeviksibata deva ir aizmirsta, pacientam tā jālieto, tiklīdz iespējams, nepārsniedzot vienu devu dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Klīniskie dati par odeviksibata lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuras dēļ jāveic hemodialīze, nav pieejami. Tomēr, ņemot vērā nenozīmīgo izdalīšanos caur nierēm, šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Odeviksibats nav pietiekami pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tā kā uzsūšanās ir minimāla, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr ir ieteicama rūpīga uzraudzība pacientiem ar aknu slimību beigu stadijā vai tās progresēšanu līdz dekompensācijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Odeviksibāta drošums un efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

KAYFANDA ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Jālieto no rīta kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lielākās 200 µg un 600 µg kapsulas ir paredzētas atvēršanai un to satura izbēršanai uz ēdiena vai šķidrumā, bet var arī norīt tās veselas.

Mazākās 400 µg un 1200 µg kapsulas ir paredzētas, lai tās norītu veselas, bet tās var arī atvērt, un to saturu var izbērt uz ēdiena vai šķidrumā.

Ja kapsulu paredzēts norīt veselu, pacientam jānorāda, ka tā jālieto no rīta, uzdzerot glāzi ūdens.

Lietošana ar mīkstu ēdienu

Ja kapsulas paredzētas atvēršanai un izbēršanai uz mīksta ēdiena, pacientam/aprūpētājam jāsniedz šādi norādījumi:

- ielieciet bļodiņā nedaudz (30 ml/2 ēdamkarotes) mīksta ēdiena (jogurta, ābolu biezeņa, auzu pārslu biežputras, banānu biezeņa, burkānu biezeņa, pudiņa ar šokolādes garšu vai rīsu pudiņa). Ēdienam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam.
- turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem, grieziet tos pretējos virzienos un velciet katru uz savu pusi, lai iebērtu peletes bļodiņā ar mīkstu ēdienu. Kapsulai viegli jāpiesīt, lai nodrošinātu visu peļu izbēršanu;
- ja devai nepieciešama vairāk nekā viena kapsula, atkārtojiet iepriekš aprakstītās darbības;
- ar karoti viegli iemaisiet peletes mīkstajā ēdienā;
- tūlīt pēc samaisīšanas apēdiet visu devu. Neuzglabāriet maisījumu turpmākai lietošanai;
- pēc devas lietošanas izdzeriet glāzi ūdens;
- izmetiet visus tukšos kapsulu apvalkus.

Lietošana ar šķidrumiem (nepieciešams lietot perorālo šļirci zāļu ievadīšanai)

Ja kapsulas paredzētas atvēršanai un izbēršanai šķidrumā, pacientam/aprūpētājam jāsniedz šādi norādījumi:

- turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem, pagrieziet tos pretējos virzienos un pavelciet katru uz savu pusi, lai iztukšotu peletes nelielā sajaukšanas krūzē. Kapsulai viegli jāpiesit, lai nodrošinātu visu peļu izbēršanu;
- ja devai ir nepieciešama vairāk nekā viena kapsula, atkārtojiet iepriekš aprakstītās darbības;
- pievienojiet 1 tējkaroti (5 ml) vecumam piemērota šķidruma (piemēram, mātes pienu, mākslīgo maisījumu zīdaiņiem vai ūdeni). Nogaidiet, lai peletes nostāvas šķidrumā aptuveni 5 minūtes, līdz tās pilnībā saslapinātas (peletes neizšķīst);
- pēc 5 minūtēm ievietojiet perorālās šļirces galu sajaukšanas krūzē līdz galam. Lēnām velciet šļirces virzuli uz augšu, lai ievilkto šķidruma/peļu maisījumu šļircē. Vēlreiz uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai izspiestu šķidruma/peļu maisījumu atpakaļ sajaukšanas krūzē. Atkārtojiet šo darbību 2–3 reizes, lai nodrošinātu, ka peletes ir pilnībā sajaukušās ar šķidrumu (peletes neizšķīst);
- ievielciet visu saturu šļircē, velkot aiz šļirces virzuļa gala;
- ielieciet šļirces galu bērna mutē starp mēli un vaiga iekšpusi un pēc tam uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai izspiestu šķidruma/peļu maisījumu starp bērna mēli un vaiga iekšpusi. Nespiediet šķidruma/peļu maisījumu bērna rīkles galā, jo tas var izraisīt aizrīšanos vai nosmakšanu;
- ja samaisīšanas krūzē ir atlicis šķidruma/peļu maisījums, atkārtojiet iepriekšējo darbību, līdz ir ievadīta visa deva. Neuzglabāriet maisījumu turpmākai lietošanai;
- sagatavojiet devu ar mātes pienu, mākslīgo maisījumu zīdaiņiem vai citu vecumam piemērotu šķidrumu;
- izmetiet visus tukšos kapsulu apvalkus.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Enterohepatiskā cirkulācija

Lai nodrošinātu odeviksibata darbības mehānismu, ir jābūt saglabātai žultsskābju enterohepatiskajai cirkulācijai un žults sāļu transportam uz žults kanāliņiem. Stāvokļi, zāles vai ķirurģiskās manipulācijas, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta motilitāti vai žultsskābju enterohepatisko cirkulāciju, tostarp žults sāļu transportu uz žults kanāliņiem, var samazināt odeviksibata efektivitāti.

Caureja

Lietojot odeviksibatu, par caureju ziņots kā par bieži sastopamu nevēlamu blakusparādību. Caureja var izraisīt dehidratāciju. Pacienti regulāri jānovēro, lai nodrošinātu atbilstošu hidratāciju caurejas epizožu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepārejošas caurejas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt vai izbeigt terapiju.

Aknu uzraudzība

Pacientiem, kuri saņem odeviksibatu, tika novērota aspartātaminotransferāzes (AST), alanīnaminotransferāzes (ALT), gamma-glutamīltransferāzes (GGT) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms odeviksibata terapijas uzsākšanas un tās laikā jākontrolē aknu funkcionālie testi.

Pacientiem ar paaugstinātiem aknu funkcionālo testu rezultātiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) jāapsver biežāka kontrole.

Taukos šķīstošo vitamīnu uzsūkšanās

Visiem pacientiem pirms odeviksibata terapijas uzsākšanas ieteicams novērtēt taukos šķīstošo vitamīnu (TŠV) līmeni (A, D, E vitamīnu) un Starptautisko standartizēto koeficientu (INR; *international normalised ratio*), kontrolējot atbilstoši standarta klīniskajai praksei. Ja tiek diagnosticēts TŠV deficīts, jānozīmē papildu terapija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Taukos šķīstošie vitamīni

Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem, kuri saņēma odeviksibatu, novēroja samazinātu taukos šķīstošo vitamīnu līmeni. Jākontrolē taukos šķīstošo vitamīnu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar transportvielu saistīta mijiedarbība

Odeviksibats ir izplūdes transportvielas P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Pieaugušām veselām pētāmajām personām, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru itrakonazolu, vienreizējas odeviksibata 7200 µg devas kopējā iedarbība plazmā palielinājās par aptuveni 50–60 %. Šo pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Cita potenciāli nozīmīga ar transportvielām saistīta mijiedarbība *in vitro* netika konstatēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar citohromu (CYP) P450 saistīta mijiedarbība

In vitro odeviksibats nebija CYP enzīmu induktors (skatīt 5.2. apakšpunktu).

In vitro pētījumos pierādīja, ka odeviksibats ir CYP3A4/5 inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušām veselām pētāmajām personām vienlaicīga odeviksibata lietošana samazināja iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāta) laukumu zem līknes (AUC) par 30 % un 1-OH-midazolāma iedarbību par mazāk nekā 20 %. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Ursodezoksiholskābe (UDHS) un rifampicīns

Mijiedarbības pētījumi ar UDHS un rifampicīnu nav veikti.

Lipofilās zāles

Mijiedarbības pētījumā ar lipofīlo kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekli, kas satur etinilestradiolu (EE) (0,03 mg) un levonorgestrelu (LVN) (0,15 mg), kas tika veikts ar pieaugušām veselām sievietēm, vienlaicīga odeviksibata lietošana neietekmēja LVN AUC un samazināja EE AUC par 17 %, ko neuzskata par klīniski nozīmīgu. Mijiedarbības pētījumi ar citām lipofilām zālēm nav veikti, tāpēc nevar izslēgt ietekmi uz citu taukos šķīstošu zāļu uzsūkšanos.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem. Atšķirības starp pieaugušo un pediatrisko populāciju nav sagaidāmas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar odeviksibatu ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par odeviksibata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Odeviksibata lietošana nav ieteicama grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai odeviksibats vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Informācija par odeviksibata izdalīšanos dzīvnieku mātišu pienā nav pietiekama (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar odeviksibatu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti vai vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Odeviksibats neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pacientiem ar ALGS, kuri ārstēti ar odeviksibatu, bija caureja (36,5 %). Citas ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā (17,3 %), viegla vai vidēji smaga aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās (kombinētā sastopamība 17,3 %), D (13,5 %) un E (9,6 %) vitamīnu līmeņa pazemināšanās un vemšana (5,8 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas pacientiem ar ALGS.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un to biežumam. Biežums tiek noteikts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula. Ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar ALGS

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	caureja sāpes vēderā*
	Bieži	vemšana*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	hepatomegālija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis*, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis*, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis*, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs*

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	D vitamīna deficīts*
	Bieži	E vitamīna deficīts*

*Ietver sāpes vēdera augšdaļā

*Skatīt sadaļu ‘Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts’.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamas kuņģa un zarnu trakta blakusparādības

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija caureja, vairumā gadījumu viegla vai vidēji smaga un nebija nopietna. Dažiem pacientiem caurejas dēļ bija nepieciešama terapijas pārtraukšana un rehidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas ziņotās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā un vemšana, kas bija vieglas vai vidēji smagas un vairumā gadījumu neilgas.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Visbiežākās aknu nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts bilirubīna, ALAT, ASAT un GGT līmenis asinīs. Vairums šo noviržu bija vieglas un nebija nopietnas, un paaugstinātie rādītāji neliecināja par zāļu izraisītiem aknu bojājumiem. Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji un paaugstināts bilirubīna līmenis novērots ALGS pamatā esošās aknu patofizioloģijas dēļ, tādēļ ieteicams kontrolēt aknu funkcionālos testu rādītājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Samazinātas žultsskābju nonākšanas zarnās un malabsorbcijas riska dēļ pediatriem pacientiem ar ALGS un hronisku holestāzi pastāv taukos šķīstošo vitamīnu deficīta risks pat tad, ja tie tiek lietoti papildus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Samazināti vitamīnu līmeņa rādītāji tika novēroti ilgstošas ārstēšanas ar odeviksibatu laikā; lielākajai daļai šo pacientu bija atbildes reakcija uz vitamīnu atbilstošu papildu lietošanu. Kopumā dažiem pacientiem bija pret papildu lietošanu refraktārs taukos šķīstošo vitamīnu deficīts. Šie gadījumi bija viegli, un to dēļ nebija jāpārtrauc terapija vai jāizbeidz odeviksibata lietošana.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, ko izraisa zāļu zināmā farmakodinamiskā iedarbība, galvenokārt caureja.

Klīniskajos pētījumos veselām pieaugušām pētāmām personām lietotā maksimālā deva bija 10 000 µg odeviksibata vienreizējas devas veidā, un tā neradīja nekādas nevēlamas sekas.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski, un pēc nepieciešamības jāuzsāk atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, citas zāles žults sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: A05AX05

Darbības mehānisms

Odeviksibats ir atgriezenisks, spēcīgs, selektīvs līkumainās zarnas žultsskābju transportvielas (IBAT; *ileal bile acid transporter*) inhibitors.

Odeviksibats darbojas lokāli līkumainās zarnas distālajā daļā, samazinot žultsskābju atpakaļsaisti un palielinot žultsskābju klīrensu caur resno zarnu, kā rezultātā pazeminās žultsskābju koncentrācija serumā. Žultsskābju koncentrācijas serumā samazināšanās apmērs nekorelē ar sistēmisko farmakokinētiku (FK).

Klīniskā efektivitāte

Odeviksibata efektivitāte pacientiem ar ALGS tika novērtēta divos 3. fāzes pētījumos. Klīniskais pētījums A4250-012 (ASSERT) bija 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 52 pacientiem ar apstiprinātu ALGS diagnozi. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 120 µg/kg dienā odeviksibata vai placebo grupā un stratificēti pēc vecuma randomizēšanas brīdī (< 10 gadi un ≥ 10 līdz < 18 gadiem). Pacienti, kuriem ALAT bija $> 10 \times$ normas augšējā robeža (ULN; *upper limit of normal*) vai kopējais bilirubīns bija $> 15 \times$ ULN skrīninga periodā, ASSERT pētījumā netika iekļauti.

Dalību pētījumā ASSERT pabeigušie pacienti atbilda kritērijiem iekļaušanai pētījumā A4250-015 (ASSERT-EXT), 72 nedēļas ilgā, atklātā pētījuma pagarinājumā. Tika analizēti pētījuma ASSERT rezultāti un apvienoti pētījumu ASSERT un ASSERT-EXT dati, tādējādi iegūstot datus par 96 nedēļu terapiju pacientiem, kuriem pabeigta ārstēšana ar odeviksibatu abos pētījumos.

ASSERT pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kasīšanās smaguma rādītāja izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 6. mēnesim (21.–24. nedēļa), pamatojoties uz sliktāko kasīšanās rādītāju, ko noteica, izmantojot novērotāja ziņotā rezultāta (ObsRO; *observer-reported outcome*) instrumentu. Kasīšanās tika novērtēta vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā, izmantojot 5 punktu skalu (0–4).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija žultsskābju līmeņa serumā izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 20. un 24. nedēļas vidējam rādītājam. Papildu sekundārie mērķa kritēriji iekļāva izmaiņas no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas beigām, vērtējot miega parametrus (kurus novērtēja, izmantojot 5 punktu skalu (0–4)), kopējo holesterīna koncentrāciju un ksantomu klīnisko novērtējumu.

Pacientu vecuma mediāna (diapazons) ASSERT pētījumā bija 5,45 (no 0,5 līdz 15,5) gadi; 51,9% bija vīrieši, 82,7% bija balstās rases pārstāvji. 92,3% pacientu bija *Jagged canonical NOTCH ligand 1* (*JAG1*) mutācija un 7,7% pacientu bija NOTCH2 mutācija. Pētījuma sākumā 98,1% pacientu ārstēja ar vienlaicīgi lietotām pretniezes zālēm, tostarp ar ursodezoksiholskābi (UDHS) (88,5%). Kopumā 51 (98,1%) no 52 pacientiem bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi, un 1 pacientam (1,9%) (placebo grupā) bija smagi aknu darbības traucējumi, C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Pētījuma sākumā vidējais (standartnovirze [SN]) aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGfA) bija 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Pētījuma sākumā vidējais (SN) ALAT, ASAT un kopējais bilirubīna rādītājs bija attiecīgi 173,7 (84,48) V/l, 167,0 (83,22) V/l un 55,14 (47,911) µmol/l. Pētījuma sākumā vidējais (SN) kasīšanās rādītājs (diapazons: 0–4) un žultsskābju līmeņa serumā rādītājs bija līdzīgs ar odeviksibatu ārstēto pacientu grupā (attiecīgi 2,80 [0,520] un 237,4 [114,88] µmol/l) un ar placebo ārstēto pacientu grupā (attiecīgi 3,01 [0,636] un 246,1 [120,53] µmol/l).

Rezultāti par vidējo kasīšanās rādītāju izmaiņām, pamatojoties uz ObsRO novērtējumiem, no pētījuma sākuma līdz 6. mēnesim (21.–24. nedēļa) un rezultāti par žultsskābju līmeņa serumā izmaiņām no pētījuma sākuma līdz 20. un 24. nedēļas vidējam vērtējumam ir sniegti 4. tabulā.

4. tabula. Odeviksibata un placebo galveno efektivitātes rezultātu salīdzinājums 24 nedēļu ārstēšanas perioda laikā (ASSERT)

	Placebo (N=17)	Odeviksibats 120 µg/kg/dienā (N=35)
Vidējās kasīšanās izmaiņas^a no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas 6. mēnesim (21.–24. nedēļa)		
Vidējais LS (95% TI) ^b	-0,80 (-1,27, -0,33)	-1,69 (-2,04, -1,34)
Vidējā LS atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI) ^b		-0,88 (-1,44, -0,33)
Divpusēja p vērtība ^b		0,0025
Žultsskābju koncentrācijas serumā (µmol/l) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas 20. un 24. nedēļas vidējam rādītājam		
Vidējais LS (95% TI) ^b	22,39 (-34,75, 79,52)	-90,35 (-1,33, -47,56)
Vidējā LS atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI) ^b		-112,74 (-178,78, -46,69)
Divpusēja p vērtība ^b		0,0012

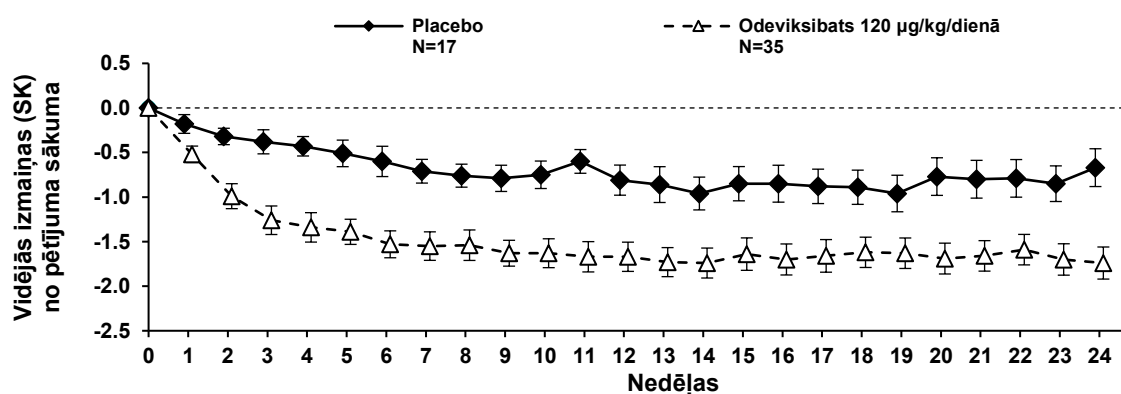
TI: ticamības intervāls; Vidējais LS (*Least Squares Means*) = mazāko kvadrātu vidējās vērtības

^a Pamatojoties uz ObsRO instrumentu, kas ir apstiprināta skala no 0 līdz 4, ko aizpilda aprūpētāji (0 = nav līdz 4 = ļoti smagas), kur izmaiņas $\geq 1,0$ ir klīniski nozīmīgas.

^b Analīžu pamatā ir jaukta modeļa efekta atkārtoti mērījumi (*mixed-model effect repeated measures*, MMRM), kuros mainīgais lielums ir kasīšanās vai žultsskābju koncentrācijas serumā rādītājs pētījuma sākumā (atkarībā no tā, ko izmanto kā mērķa kritēriju), un fiksētie efekti ir vecuma stratifikācija pētījuma sākumā (< 10 , ≥ 10 gadi), tiešais bilirubīna līmenis pētījuma sākumā (tikai kasīšanās rādītājs), ārstēšanas grupa, laiks (mēneši/apmeklējumi), kā arī ārstēšanas un laika saistība.

Vidējo izmaiņu standartklūda (SK) no pētījuma sākuma pacientu vidējiem kasīšanās rādītājiem katrā ārstēšanās grupā katrā nedēļā un pacientu žultsskābju līmeņa serumā rādītājiem katrā ārstēšanās grupā katrā mēnesī ir grafiski parādīti attiecīgi 1. un 2. attēlā.

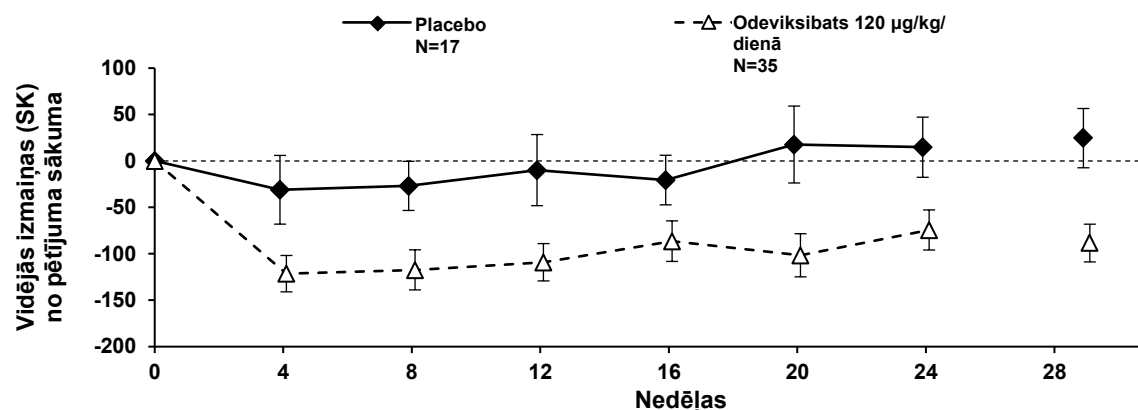
1. attēls. Niezes (kasīšanās) smaguma pakāpes rādītāja vidējās izmaiņas ($\pm$ SK) no pētījuma sākuma laika gaitā (ASSERT)



Pacientu skaits

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

2. attēls. Žultsskābju koncentrācijas serumā ($\mu\text{mol/l}$) vidējās izmaiņas ($\pm$ SK) no pētījuma sākuma laika gaitā (ASSERT)

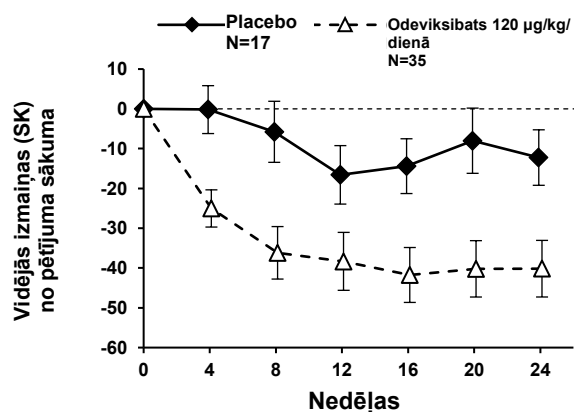


Pacientu skaits								
Placebo	17	16	15	16	17	15	16	17
120 µg/kg/ dienā	35	34	35	35	35	35	33	35

Atbilstoši niezes (kasīšanās) smaguma pakāpes uzlabošanās rezultātiem odeviksibats izraisīja vairāku miega parametru uzlabojumus. Vidējās izmaiņas (SK) no pētījuma sākuma attiecībā uz divu miega parametru uzlabošanos katrā ārstēšanas grupā katrā mēnesī, tostarp dienu, kurās bija grūti aizmigt, procentuālais skaits un noguruma dienas laikā rādītājs grafiski parādīts 3. attēlā. Līdzīgi rezultāti tika novēroti laika gaitā attiecībā uz to dienu procentuālo skaitu, kad bērnu vajadzēja nomierināt, lai viņš varētu aizmigt, un procentuālais dienu skaits, kad bērns gulēja kopā ar aprūpētāju.

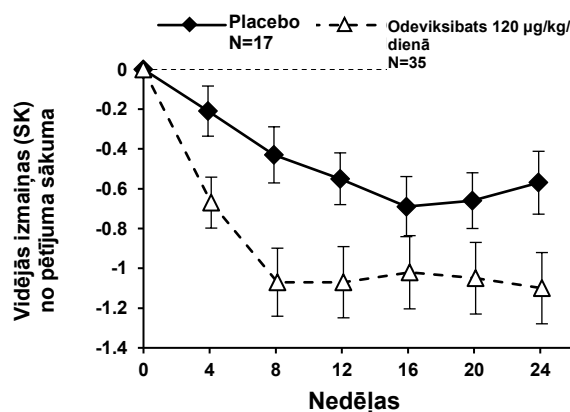
3. attēls. Miega parametru vidējās izmaiņas ($\pm$ SK) no pētījuma sākuma laika gaitā (ASSERT)

To dienu procentuālais skaits, kad bija nepieciešama palīdzība, lai aizmigtu



Pacientu skaits							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dienā	35	33	34	33	34	34	33

Noguruma rādītājs



Pacientu skaits							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dienā	35	34	34	34	33	35	34

Kopumā 44 (85 %) no 52 pacientiem, kuri saņēma odeviksibatu 3. fāzes pētījumos, pabeidza 72 nedēļu ilgo ārstēšanas kursu pētījumā ASSERT-EXT. Apkopotajos 3. fāzes pētījumos 52 pacientiem odeviksibata ārstēšanas ilguma mediāna bija 99,79 nedēļas un diapazonā līdz 2,5 gadiem. Kopumā 45 (87 %) no 52 pacientiem saņēma odeviksibatu > 72 nedēļas, un 32 (64 %) saņēma > 96 nedēļu terapiju.

Ārstēšanas ar odeviksibatu 120 µg/kg/ dienā turpināšana ASSERT-EXT izraisīja niezes rādītāju turpmāku uzlabošanos, un apkopotās populācijas rezultāti 69.-72. nedēļā (n = 43) uzrādīja vidējās (SN) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa -1,95 (0,838). 31 pacientam, kurš saņēma odeviksibatu abos 3. fāzes pētījumos un kuram bija pieejami dati analīzei, pastāvīga uzlabošanās tika novērota 93.-96. nedēļā ar vidējām (SN) izmaiņām no sākotnējā stāvokļa -2,18 (0,876). Žultsskābju līmeņa pazemināšanās serumā saglabājās 72. nedēļā, kad vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml; n = 44). 30 pacientiem, kuri bija saņēmuši odeviksibatu abos 3. fāzes pētījumos un kuriem 96. nedēļā bija pieejami dati analīzei, žultsskābju līmeņa serumā izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija -123,9 µmol/l (-50,6 µg/ml). Ilgstošās terapijas laikā saglabājās miega rādītāju, holesterīna līmeņa serumā uzlabošanās un ksantomu mazināšanās.

Reģistrācija “izņēmuma kārtā”

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Odeviksibata uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir minimāla; dati par absolūto biopieejamību cilvēkiem nav pieejami, un aprēķinātā relatīvā biopieejamība ir < 1 %. Maksimālā odeviksibata koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1 līdz 5 stundu laikā. Novērotā iedarbība pediatriem pacientiem (vecumā no 0,756 līdz 17,1 gadiem; ar ķermeņa masu no 5,6 līdz 58 kg) ir ierobežota līdz zemākajām vērtībām; 120 µg/kg/dienā devas gadījumā zemākās vērtības bija mazākas par noteikšanas robežu 40% paraugu ALGS pacientiem. Vidējā C_{max} vērtība pediatrikā ALGS pacientu populācijā, lietojot 120 µg/kg dienas devu, ir 1,13 ng/ml un vidējā AUC vērtība bija 13,2 ng × h/ml. Netika novērota odeviksibata uzkrāšanās pēc lietošanas vienu reizi dienā.

Uztura ietekme

Odeviksibata sistēmiskā iedarbība nenosaka tā efektivitāti. Tādēļ devas pielāgošana uztura radītās ietekmes dēļ nav nepieciešama. Lietojot kopā ar treknu maltīti (800 – 1000 kalorijas, aptuveni 50 % maltītes kopējā kaloriju daudzuma no taukiem), C_{max} un AUC₀₋₂₄ samazinājās attiecīgi par aptuveni 72 % un 62 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Kad odeviksibats tika izvērts uz ābolu biezeņa, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, novēroja C_{max} un AUC₀₋₂₄ samazināšanos attiecīgi par aptuveni 39 % un 36 %. Tā kā nepastāv FK/farmakodinamikas (FD) saistība un, lai lietotu odeviksibata kapsulu jaunākiem bērniem, tās saturs ir jāuzber uz ēdiena, odeviksibatu var lietot kopā ar uzturu.

Izkliede

Vairāk nekā 99 % odeviksibata saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vidējais izklijes tilpums (V/F) ALGS pacientiem tiek prognozēts, ka būs 1160 l. Vidējais ģeometriskais ķermeņa masas korigētais V/F ALGS pacientiem ir 57,9 l/kg.

Biotransformācija

Odeviksibata metabolisms cilvēka organismā ir minimāls.

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas 3000 µg radioloģiski iezīmētas odeviksibata devas lietošanas veseliem pieaugušajiem fēcēs tika konstatēti vidēji 82,9 % lietotās devas, bet urīnā vidēji mazāk nekā 0,002 % lietotās devas. Tika noteikts, ka vairāk nekā 97 % no fēcēs konstatētās radioaktivitātes veido neizmainīts odeviksibats.

Vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) ALGS pacientiem, *tiek prognozēts, ka būs 212 l/h*, un vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4,75 stundas. Vidējais ģeometriskais ķermeņa masas koriģētais CL/F ALGS pacientiem ir 10,5 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devas, C_{max} un AUC_{0-t} palielinās devai proporcionāli. Taču tā kā mainība dažādiem indivīdiem ir liela un sasniedz aptuveni 40 %, nav iespējams precīzi aprēķināt proporcionalitāti devai.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Tā kā odeviksibats iedarbojas kuņģa un zarnu traktā, saistība starp sistēmisku iedarbību un klīnisko ietekmi nav novērota. Turklāt saistību starp devu un atbildes reakciju pētītajā devu diapazonā 10–200 µg/kg dienā un farmakodinamikas (FD) rādītājiem 7 α -hidroksi-4 holesten-3 one (C4) un fibroblastu augšanas faktoru 19 (FGF19) nebija iespējams konstatēt.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas odeviksibata FK atšķirības, kas būtu atkarīgas no vecuma, dzimuma vai rases.

Aknu darbības traucējumi

Visiem pacientiem ar ALGS bija noteiktas pakāpes slimības izraisīti aknu darbības traucējumi. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bija salīdzināma farmakokinētika, salīdzinot ar citiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) CL/F bija par 77,0 % zemāks, salīdzinot ar pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem vai bez aknu darbības traucējumiem, un odeviksibata iedarbība bija 4 līdz 9 reizes lielāka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. AUC plazmā, lietojot 120 µg/kg dienā, pacientiem ar A pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas bija 1,52–10,4 ng × h/ml, bet pacientiem ar B pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas bija 5,50–74,5 ng × h/ml. Lai gan pacientiem ar B pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas CL/F vērtības bija mazākas un V/F vērtības bija lielākas nekā citām pētāmām personām, odeviksibata uzkrāšanās netika novērota un drošuma profils pacientu grupām bija līdzīgs. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Klīnisko datu par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav, taču paredzams, ka nieru darbības traucējumu ietekme būs neliela, jo sistēmiskā iedarbība ir neliela un odeviksibats netiek izvadīts ar urīnu.

In vitro pētījumi

In vitro pētījumos odeviksibats klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibēja CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 vai 2D6, taču pierādīja, ka tas ir CYP3A4/5 inhibitors.

Odeviksibats neinhibē transportvielu P-gp, krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP; *breast cancer resistance protein*), organisko anjonu transportvielu (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organisko katjonu transportvielu (OCT2), vairāku zāļu un toksīnu izplūdes transportvielu (MATE1 vai MATE2-K).

Odeviksibats ir kuņģa un zarnu trakta izvades transportvielas P-gp substrāts, bet nav BCRP substrāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, ko nenovēroja klīniskajos pētījumos, bet ko novēroja dzīvniekiem pie klīniskai iedarbībai līdzīgas iedarbības pakāpes, un kuras, iespējams, ir nozīmīgas klīniskas lietošanas gadījumā:

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Grūsnām Jaunzēlandes baltajām trusenēm divos gadījumos pēc odeviksibata lietošanas augļa organoģenēzes perioda laikā pie iedarbības pakāpes, kas $\geq 1,6$ reizes pārsniedza paredzēto klīnisko iedarbību (atbilstoši kopējā plazmā esošā odeviksibata AUC_{0-24}), novēroja agrīnu atnešanos/abortu. Visās devu grupās konstatēja mātītes ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos (īslaicīgu pie iedarbības pakāpes, kas 0,5 reizes pārsniedz paredzamo devu).

Sākot ar iedarbības pakāpi, kas 0,5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam (atbilstoši kopējā plazmas odeviksibata AUC_{0-24}), 7 augļiem (1,3 % no visiem odeviksibata iedarbībai pakļautajiem augļiem) visās devu grupās konstatēja kardiovaskulāras anomālijas (t. i., kambara divertikulu, mazu kambari un paplašinātu aortas loku). Lietojot odeviksibatu grūsnām žurkām, nekonstatēja šādas anomālijas. Ņemot vērā trušiem konstatētās izmaiņas, nevar izslēgt odeviksibata ietekmi uz kardiovaskulāro attīstību.

Prenatālās/postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām pie iedarbības pakāpes, kas 133 reizes pārsniedz paredzamo klīnisko iedarbību (atbilstoši kopējā plazmas odeviksibata AUC_{0-24}), arī žurku jaunuļiem (pie iedarbības pakāpes, kas 63 reizes pārsniedz cilvēkam paredzamo iedarbību) odeviksibats neietekmēja reproduktīvo funkciju, fertilitāti, embrija un augļa attīstību.

Informācija par odeviksibata izdalīšanos dzīvnieku mātīšu pienā nav pietiekama.

Odeviksibata esamība mātītes pienā pētījumos ar dzīvniekiem netika noteikta. Pre- un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā žurkām pierādīja iedarbību uz laktējošu mātīšu mazuļiem (3,2–52,1 % no odeviksibata koncentrācijas laktējošu mātīšu plazmā). Tādēļ iespējams, ka odeviksibatu var konstatēt mātītes pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze

Kapsulas apvalks

KAYFANDA 200 µg un 600 µg cietās kapsulas

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

KAYFANDA 400 µg un 1200 µg cietās kapsulas

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Uzdrukā tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar drošu pret viltojumiem, bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0001
EU/1/24/1854/0002
EU/1/24/1854/0003
EU/1/24/1854/0004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): Lai tālāk novērtētu odeviksibata ilgtermiņa drošumu, ārstējot 6 mēnešus vecus vai vecākus pacientus ar holestātisku niezi Alažila sindroma gadījumā, RAĪ ir jāveic pētījums, izmantojot datus no slimības reģistra, kurā iekļauti 6 mēnešus veci vai vecāki pacienti ar Alažila sindromu (ALGS), kuri tika ārstēti ar odeviksibatu, un jāiesniedz tā rezultāti.	Katru gadu jāiesniedz starpziņojumi kopā ar ikgadējās atkārtotās izvērtēšanas rezultātiem.
Lai nodrošinātu odeviksibata drošuma un efektivitātes adekvātu uzraudzību, ārstējot 6 mēnešus vecus vai vecākus pacientus ar holestātisku niezi Alažila sindroma gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašniekam katru gadu ir jāiesniedz atjaunināts ziņojums par jebkādu jaunāko odeviksibata drošuma un efektivitātes informāciju.	Katru gadu (ikgadējās atkārtotās izvērtēšanas rezultātu ietvaros)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 200 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KAYFANDA 200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

KAYFANDA 200 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS 200 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KAYFANDA 200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 400 MIKROGRAMU KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KAYFANDA 400 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

KAYFANDA 400 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 400 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 400 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 600 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 600 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

KAYFANDA 600 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 600 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 600 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 1200 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

KAYFANDA 1200 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARĶĒJUMS 1200 MIKROGRAMU KAPSULĀM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KAYFANDA 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1854/0004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

KAYFANDA 200 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 400 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 600 mikrogramu cietās kapsulas
KAYFANDA 1200 mikrogramu cietās kapsulas
odevixibat

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām (par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās).

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir KAYFANDA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KAYFANDA lietošanas
3. Kā lietot KAYFANDA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KAYFANDA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KAYFANDA un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir KAYFANDA

KAYFANDA satur aktīvo vielu odeviksibatu. Šīs zāles palīdz izvadīt žultsskābes, kuras ir gremošanas šķidrums, ko sauc par žulti, sastāvā, kas veidojas aknās un kas zarnās palīdz šķelt taukus. Pēc tam, kad palīdzēts gremošanas procesā, žultsskābes uzsūcas no zarnām un nonāk atpakaļ aknās.

Kādam nolūkam lieto KAYFANDA

KAYFANDA lieto, lai ārstētu niezi, ko izraisa žults uzkrāšanās, pacientiem vecumā no 6 mēnešiem un vecākiem ar Alažila (*Alagille*) sindromu (ALGS).

ALGS ir reta ģenētiska slimība, kas var ietekmēt vairākas dažādas ķermeņa daļas, tostarp aknas, sirdi, acis, seju, skeletu, asinsvadus un nieres. Pacientiem ar šo sindromu ir samazināta žults plūsma, kas izraisa žultsskābju uzkrāšanos asinīs un aknās (holestāze), kas laika gaitā pasliktinās un kuru bieži pavada spēcīga nieze.

Kā darbojas KAYFANDA (odeviksibats)

Kayfanda aktīvā viela odeviksibats samazina žultsskābju uzsūkšanos no zarnām. Tas veicina to izvadīšanu no organisma kopā ar fecēm un novērš to uzkrāšanos aknās. To darot, odeviksibats samazina žultsskābju daudzumu, kas atrodas asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms KAYFANDA lietošanas

Nelietojiet KAYFANDA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret odeviksibatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms KAYFANDA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- smagi aknu darbības traucējumi;
- pavājināta kuņģa vai zarnu darbība vai samazināta žultsskābju plūsma starp aknām, žultspūsli un tievajām zarnām zāļu lietošanas, ķirurģisku manipulāciju vai citu slimību, nevis ALGS dēļ. Tas var samazināt odeviksibata efektivitāti.

Sazinieties ar savu ārstu, ja Jums KAYFANDA lietošanas laikā rodas caureja. Ja Jums ir caureja, dzeriet pietiekami daudz šķidruma, lai novērstu organisma atūdeņošanos.

Lietojot KAYFANDA, aknu funkcionālo testu rezultātos var būt paaugstināti aknu enzīmu rādītāji. Pirms ārstēšanas ar KAYFANDA un tās laikā ārsts pārbaudīs Jūsu aknu darbību. Ja Jums ir paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti, ārsts Jums var ieteikt biežāku kontroli.

Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var noteikt arī A, D un E vitamīna līmeni asinīs un INR (Starptautiskais standartizētais koeficients, kas mēra asiņošanas risku).

Bērni

KAYFANDA nav ieteicamas zīdaiņiem ar ALGS līdz 6 mēnešu vecumam, jo nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un KAYFANDA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšana ar odeviksibatu var ietekmēt tādu taukos šķīstošo vitamīnu kā A, D, un E vitamīna uzsūkšanos.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

KAYFANDA lietošana nav ieteicama grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Nav zināms, vai odeviksibats var izdalīties mātes pienā un ietekmēt zīdaiņi. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no ārstēšanas ar odeviksibatu, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu zīdaiņim un odeviksibata sniegto ieguvumu mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

KAYFANDA neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot KAYFANDA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi progresējošas aknu slimības ar samazinātu žults plūsmu ārstēšanā.

Cik daudz KAYFANDA Jums vajadzētu lietot

- Odeviksibata devu nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Ārsts noteiks, cik un kāda stipruma kapsulas Jums jālieto.

Ieteicamā deva ir 120 mikrogramu odeviksibata uz kilogramu ķermeņa masas vienu reizi dienā (maksimālā dienas deva 7200 mikrogramu vienu reizi dienā).

- Ārsts var ieteikt devas samazināšanu līdz 40 mikrogramiem odeviksibata uz kilogramu ķermeņa masas vienu reizi dienā, ja Jums ir caureja, kas ilgst ≥ 3 dienas, ir smaga, vai nepieciešama i/v rehidratācija.

Ja pēc 6 mēnešus ilgas nepārtrauktas lietošanas katru dienu zāles nebūs uzlabojušas Jūsu stāvokli, ārsts Jums ieteiks citu ārstēšanu.

Kā lietot KAYFANDA

Lietojiet kapsulas vienu reizi dienā no rīta kopā ar uzturu vai bez tā.

Visas kapsulas var vai nu norīt veselas, uzdzerot glāzi ūdens, vai atvērt un to saturu uzbērt uz ēdiena vai iebērt vecumam piemērotā šķidrumā (piemēram, mātes pienā, mākslīgajā piena maisījumā zīdaiņiem vai ūdenī).

Lielākās 200 un 600 mikrogramu kapsulas ir paredzētas, lai atvērtu un to saturu izbērtu uz ēdiena vai vecumam piemērotā šķidrumā, bet var arī norīt tās veselas.

Mazākās 400 mikrogramu un 1200 mikrogramu kapsulas ir paredzētas, lai norītu veselas, bet var atvērt tās un to saturu izbērt uz ēdiena vai vecumam piemērotā šķidrumā.

Detalizēti norādījumi par to, kā atvērt kapsulas un izkaisīt ēdienā vai šķidrumā, ir pieejamas lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis KAYFANDA vairāk nekā noteikts

Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz KAYFANDA.

Iespējamie pārdozēšanas simptomi ir caureja, kuņģa un zarnu darbības traucējumi.

Ja esat aizmirsis lietot KAYFANDA

Ja esat aizmirsis lietot KAYFANDA, pēc iespējas ātrāk ieņemiet aizmirsto devu, bet nelietojiet vairāk par vienu devu dienā.

Ja pārtraucat lietot KAYFANDA

Nepārtrauciet KAYFANDA lietošanu bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties ar šādu biežumu:

ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;

- sāpes vēderā;

bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- palielinātas aknas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KAYFANDA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KAYFANDA satur

- Aktīvā viela ir odeviksibats.
Katra KAYFANDA 200 mikrogramu cietā kapsula satur 200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra KAYFANDA 400 mikrogramu cietā kapsula satur 400 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra KAYFANDA 600 mikrogramu cietā kapsula satur 600 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).
Katra KAYFANDA 1200 mikrogramu cietā kapsula satur 1200 mikrogramus odeviksibata (seskvihidrāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze

Kapsulas apvalks

KAYFANDA 200 mikrogramu un 600 mikrogramu cietās kapsulas
Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramu un 1200 mikrogramu cietās kapsulas
Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Uzdrukas tinte

Šellaka, propilēnglikols, melnais dzelzs oksīds (E172)

KAYFANDA ārējais izskats un iepakojums

KAYFANDA 200 mikrogramu cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka "A200".

KAYFANDA 400 mikrogramu cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; melnas tintes uzdruka "A400".

KAYFANDA 600 mikrogramu cietās kapsulas

0. izmēra kapsula (21,7 mm × 7,64 mm) ar ziloņkaula krāsas necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A600".

KAYFANDA 1200 mikrogramu cietās kapsulas

3. izmēra kapsula (15,9 mm × 5,82 mm) ar oranžu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; melnas tintes uzdruka "A1200".

KAYFANDA cietās kapsulas ir iepakotas plastmasas pudelē (augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele) ar drošu pret viltojumiem, bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Ražotājs

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**Beigiē/Belgique/Belgien/Luxembourg/
Luxemburg**
Ipsen NV
Beigiē/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šo slimību retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

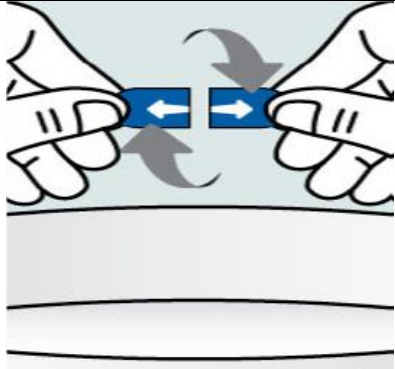
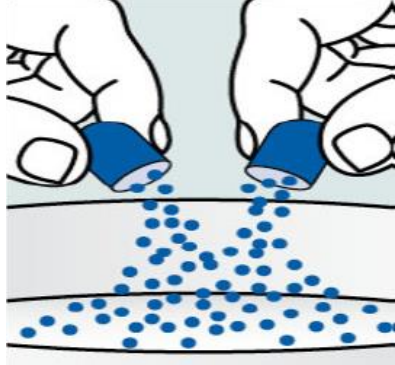
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi

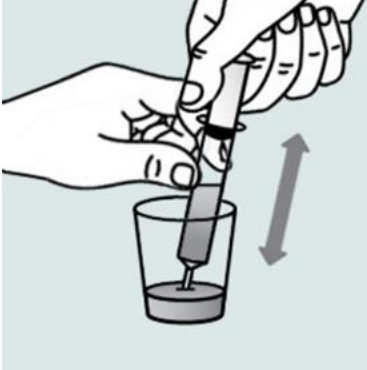
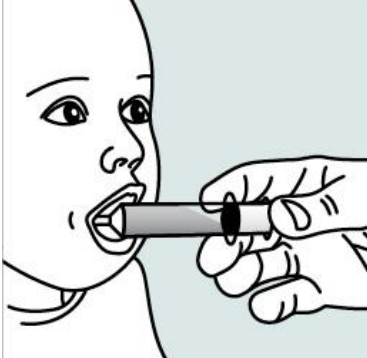
Norādījumi par kapsulu atvēršanu un to satura izbēšanu uz ēdiena.

1. solis. Ielieciet bļodiņā nelielu daudzumu mīksta ēdiena (2 ēdamkarotes/30 ml jogurta, ābolu biezeņa, banānu vai burkānu biezeņa, šokolādes pudiņa, rīsu pudiņa vai auzu pārslu biezputras). Ēdienam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam.

	2. solis. • Turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem un pagriežiet tos pretējos virzienos.
	3. solis. • Pavelciet katru galu uz savu pusi un ieberiet kapsulas saturu bļodiņā, kurā ielikts mīksts ēdiens. • Viegli piesitiet kapsulai, lai pārliecinātos, ka ir izbērtas visas peletes. • Ja devai ir nepieciešama vairāk nekā viena kapsula, atkārtojiet iepriekš aprakstītās darbības.
	4. solis. • Viegli iemaisiet kapsulas saturu mīkstajā ēdienā.
• Tūlīt pēc samaisīšanas apēdiet visu devu. Neuzglabāiet maisījumu turpmākai lietošanai. • Pēc devas lietošanas izdzeriet glāzi ūdens. • Izmetiet tukšos kapsulas apvalkus.	

Norādījumi par kapsulu atvēršanu un to satura iebēršanu vecumam piemērotā šķidrumā:

Ja Jums nav pieejama piemērota perorālā šļirce zāļu ievadīšanai mājās, sazinieties ar vietējo aptieku.

	1. solis. • Turiet kapsulu horizontāli aiz abiem galiem un pagriežiet tos pretējos virzienos. • Pavelciet katru galu uz savu pusi un iztukšojiet saturu nelielā krūzē vai glāzē. Peletes netiks cauri pudelītes vai krūzītes ar snīpīti atverei. • Viegli piesitiet kapsulai, lai pārliecinātos, ka ir izbērtas visas peletes. Ja devā ir jālieto vairākas kapsulas, atkārtojiet šo darbību.
	• Pievienojiet 1 tējkaroti (5 ml) vecumam piemērota šķidruma (piemēram, mātes pienu, mākslīgo maisījumu zīdaiņiem vai ūdeni). • Nogaidiet, lai peletes nostāvas šķidrumā aptuveni 5 minūtes, lai tās pilnībā sasalpinātu (peletes šķidrumā neizšķīst).
	2. solis. • Pēc 5 minūtēm ievietojiet perorālās šļirces galu sajaukšanas krūzē līdz galam. • Lēnām velciet šļirces virzuli uz augšu, lai ievilkto šķidruma/pelešu maisījumu šļircē. Vēlreiz uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai izspiestu šķidruma/pelešu maisījumu atpakaļ sajaukšanas krūzē. Atkārtojiet šo darbību 2–3 reizes, lai nodrošinātu, ka peletes ir pilnībā sajaukušās ar šķidrumu.
	3. solis. • Ievelciet visu saturu perorālajā šļircē, velkot aiz šļirces virzuļa gala.
	4. solis. • Ielieciet perorālās šļirces galu bērna mutē starp mēli un vaiga iekšpusi un pēc tam uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai izspiestu šķidruma/pelešu maisījumu starp bērna mēli un vaiga iekšpusi. Nespiediet šķidruma/pelešu maisījumu bērna rīkles galā, jo tas var izraisīt aizrīšanos vai nosmakšanu.
• Ja samaisīšanas krūzē ir atlicis šķidruma/pelešu maisījums, atkārtojiet 3. un 4. soli, līdz visa deva ir ievadīta. • Ievadiet visu devu uzreiz pēc sajaukšanas. Šķidruma/pelešu maisījumu nedrīkst uzglabāt turpmākai lietošanai. • Pēc devas lietošanas dodiet padzerties mātes pienu, mākslīgo maisījumu zīdaiņiem vai citu vecumam piemērotu šķidrumu. • Likvidējiet tukšos kapsulas apvalkus.	