

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 200 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 400 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 600 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 1200 mikrogramów kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

KAYFANDA 200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 200 mikrogramom odewiksybatu.

KAYFANDA 400 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 400 mikrogramom odewiksybatu.

KAYFANDA 600 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 600 mikrogramom odewiksybatu.

KAYFANDA 1200 µg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera seskwihydrat odewiksybatu co odpowiada 1200 mikrogramom odewiksybatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

KAYFANDA 200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze kości słoniowej i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A200”.

KAYFANDA 400 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A400”.

KAYFANDA 600 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze kości słoniowej; z czarnym nadrukiem „A600”.

KAYFANDA 1200 µg kapsułki twarde

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem; z czarnym nadrukiem „A1200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KAYFANDA jest wskazany w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu ALGS.

Dawkowanie

Zalecana dawka odewiksybatu to 120 µg/kg mc. podawana doustnie raz na dobę rano. Odewiksybat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W Tabeli 1 przedstawiono moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 120 µg/kg mc. na dobę, przy maksymalnej dawce dobowej równej 7 200 µg/kg mc.

Tabela 1: Liczba kapsułek odewiksybatu potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 120 µg/kg mc. na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (µg)	Liczba kapsułek 600 µg		Liczba kapsułek 1 200 µg
4 do <7,5	600	1	lub	nie dotyczy (nd.)
7,5 do <12,5	1 200	2	lub	1
12,5 do <17,5	1 800	3	lub	nd.
17,5 do <25,5	2 400	4	lub	2
25,5 do <35,5	3 600	6	lub	3
35,5 do <45,5	4 800	8	lub	4
45,5 do <55,5	6 000	10	lub	5
≥55,5	7 200	12	lub	6

Moc/liczba kapsułek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania. Jeśli to konieczne, można połączyć dowolną z czterech mocy kapsułek, aby uzyskać dawkę nominalną.

Zmniejszenie dawki

Można rozważyć zmniejszenie dawki do 40 µg/kg mc. na dobę, jeśli wystąpią problemy z tolerancją, tj. ciężka lub wymagająca nawodnienia dożylnego biegunka trwająca ≥ 3 dni (patrz punkt 4.4) bez innych stwierdzonych przyczyn. Po rozwiązaniu problemów z tolerancją należy zwiększyć dawkę do 120 µg/kg mc. na dobę.

W Tabeli 2 przedstawiono moc i liczbę kapsułek, jakie należy przyjmować codziennie w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę około 40 µg/kg mc.

Tabela 2: Liczba kapsulek odewiksybatu potrzebna do uzyskania dawki nominalnej 40 µg/kg mc. na dobę

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (µg)	Liczba kapsulek 200 µg		Liczba kapsulek 400 µg
4 to < 7.5	200	1	lub	nd.
7.5 to < 12.5	400	2	lub	1
12.5 to < 17.5	600	3	lub	nd.
17.5 to < 25.5	800	4	lub	2
25.5 to < 35.5	1 200	6	lub	3
35.5 to < 45.5	1 600	8	lub	4
45.5 to < 55.5	2 000	10	lub	5
≥ 55.5	2 400	12	lub	6

Moc/liczba kapsulek wyróżniona **pogrubioną** czcionką jest zalecana na podstawie przewidywanej łatwości podawania. Jeśli to konieczne, można połączyć dowolną z czterech mocy kapsulek, aby uzyskać dawkę nominalną.

W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki odewiksybatu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, ale tak aby nie zastosować więcej niż jednej dawki na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania odewiksybatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD), którzy wymagają hemodializy. Jednakże ze względu na znikome wydalanie przez nerki, nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Nie zbadano w wystarczającym stopniu stosowania odewiksybatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha). Ze względu na minimalną absorpcję nie jest konieczne dostosowanie dawki. Zaleca się jednak bardzo dokładną kontrolę pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby w stanie progresji lub dekompensacji (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności odewiksybatu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KAYFANDA jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy należy przyjmować rano, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Większe kapsułki 200 µg i 600 µg należy otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub do płynu, ale można je także połykać w całości.

Mniejsze kapsułki 400 µg i 1 200 µg należy połykać w całości, ale można je także otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub do płynu.

W przypadku połknięcia kapsułek w całości pacjent powinien przyjmować je rano i popijać szklanką wody.

Podawanie w półpłynnych produktach spożywczych

W przypadku otwierania kapsułek i wysypania ich zawartości na półpłynny produkt spożywczy pacjent lub opiekun powinien:

- umieścić w miseczce niewielką ilość (30 ml/2 łyżki) półpłynnego produktu spożywczego (jogurt, mus jabłkowy, owsianka, puree z banana lub marchewki, budyń czekoladowy lub kleik ryżowy). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub niższą;
- przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach, by otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość do miseczki. Kapsułkę należy delikatnie postukać, aby wysypać całą zawartość;
- powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki;
- delikatnie zmieszać łyżeczką zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym;
- przyjąć całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później;
- po przyjęciu dawki wypić szklankę wody;
- wyrzucić wszystkie puste kapsułki.

Podawanie w płynach (wymaga stosowania strzykawki doustnej)

W przypadku otwierania kapsułek i wysypania ich zawartości do płynu pacjent lub opiekun powinien:

- trzymać kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach, by otworzyć kapsułkę i wysypać jej zawartość do małego kubka. Kapsułkę należy delikatnie postukać, aby wysypać całą zawartość;
- powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki;
- dodać 1 łyżeczkę (5 ml) płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleko matki, mleko modyfikowane lub woda). Pozostawić zawartość kapsułki w płynie na około 5 minut, aby umożliwić całkowite jej zwilżenie (zawartość kapsułki nie rozpuści się);
- po 5 minutach umieścić całą końcówkę strzykawki doustnej w małym kubku. Powoli pociągnąć tłok strzykawki w górę, aby pobrać do strzykawki mieszaninę płynu i zawartości kapsułki. Delikatnie nacisnąć tłok ponownie w dół, aby wycisnąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki z powrotem do małego kubka. Powtórzyć czynność 2 do 3 razy, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości kapsułki z płynem (zawartość kapsułki nie rozpuści się);
- pobrać całą zawartość małego kubka do strzykawki, pociągając za tłok na końcu strzykawki;
- umieścić końcówkę strzykawki w przedniej części jamy ustnej dziecka, między językiem a policzkiem, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki w miejsce pomiędzy językiem a policzkiem dziecka. Nie wstrzykiwać mieszaniny płynu i zawartości kapsułki do tylnej części gardła dziecka, ponieważ może to spowodować odruch wymiotny lub zadławienie;
- jeśli w małym kubku pozostaną resztki mieszaniny zawartości kapsułki i płynu, powtórzyć poprzednią czynność aż do podania całej dawki. Nie należy zostawiać mieszaniny na później;
- dziecko powinno popić dawkę produktu leczniczego mlekiem matki, mlekiem modyfikowanym lub innym płynem odpowiednim do wieku dziecka;
- wyrzucić wszystkie puste kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krążenie jelitowo-wątrobowe

Mechanizm działania odewiksybatu wymaga zachowania jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych i transportu soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych. Choroby, leki lub zabiegi chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego albo jelitowo-wątrobowe krążenie kwasów żółciowych, w tym transport soli żółciowych do kanalików żółciowych włosowatych, mogą zmniejszać skuteczność odewiksybatu.

Biegunka

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym podczas leczenia odewiksybatem jest biegunka. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Należy regularnie kontrolować pacjentów, by zapewnić im odpowiednie nawodnienie podczas epizodów biegunki (patrz punkt 4.8). W przypadku utrzymującej się biegunki konieczne może być przerwanie lub zaprzestanie podawania leku.

Kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia odewiksybatem obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gamma-glutamylotransferazy (γ -GT) oraz zwiększone stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia odewiksybatem należy wykonać badania czynności wątroby.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby.

Wełnianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

W przypadku wszystkich pacjentów przed włączeniem odewiksybatu zaleca się ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E) oraz wartością międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku rozpoznania niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach należy zastosować leczenie uzupełniające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów otrzymujących odewiksybat obserwowano zmniejszone stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Należy kontrolować stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (patrz punkt 4.4).

Interakcje zależne od transportera

Odewiksybat jest substratem transportera wypływu, tj. glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych dorosłych jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora P-gp, prowadziło do większej o około 50-60% ekspozycji na odewiksybat w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 7200 μ g odewiksybatu. Wzrost ten nie jest istotny klinicznie. W warunkach *in vitro* nie stwierdzono żadnych innych potencjalnie istotnych interakcji zależnych od transportera (patrz punkt 5.2).

Interakcje zależne od cytochromu (CYP) P450

W warunkach *in vitro* odewiksybat nie indukował enzymów CYP (patrz punkt 5.2).

Badania *in vitro* wykazały, że odewiksybat jest inhibitorem CYP3A4/5 (patrz punkt 5.2).

U zdrowych dorosłych jednoczesne stosowanie odewiksybatu zmniejszało pole pod krzywą (AUC) doustnego midazolamu (substratu CYP3A4) o 30% i ekspozycję na 1-OH-midazolam o mniej niż 20%, czego nie uważa się za istotne klinicznie.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i ryfampicyna

Nie przeprowadzono badań interakcji z UDCA ani ryfampiciną.

Lipofilowe produkty lecznicze

W badaniu interakcji z zastosowaniem lipofilowego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol (0,03 mg) i lewonorgestrel (0,15 mg), przeprowadzonym z udziałem dorosłych, zdrowych kobiet, jednoczesne stosowanie odewiksybatu nie miało wpływu na AUC lewonorgestrelu i powodowało zmniejszenie AUC etynyloestradiolu o 17%, czego nie uważa się za klinicznie istotne. Nie przeprowadzono badań interakcji z zastosowaniem innych lipofilowych produktów leczniczych, dlatego nie można wykluczyć wpływu na wchłanianie innych produktów leczniczych rozpuszczalnych w tłuszczach.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Nie oczekuje się żadnych różnic między populacją osób dorosłych a populacją dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia odewiksybatem stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania odewiksybatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania odewiksybatu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy odewiksybat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie odewiksybatem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność lub reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Odewiksybat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów z ALGS leczonych odewiksybatem w badaniach klinicznych była biegunka (36,5%). Do innych zgłoszonych działań niepożądanych należały bóle brzucha (17,3%), łagodny do umiarkowanego wzrost wyników testów wątrobowych (łączna częstość występowania 17,3%), spadek stężenia witamin D (13,5%) i E (9,6%) oraz wymioty (5,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z ALGS.

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z ALGS

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka ból brzucha ^{a*}
	Często	wymioty [*]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	hepatomegalia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	niedobór witaminy D*
	Często	niedobór witaminy E*

^aW tym ból w nadbrzuszu

*Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

Najczęściej zgłaszaną niepożądaną reakcją na lek była biegunka, przeważnie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i niebędąca poważną. U niektórych pacjentów konieczne było przerwanie leczenia i nawodnienie z powodu biegunki (patrz punkt 4.4). Inne niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe to zgłoszenia bólu brzucha i wymiotów, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i w większości przypadków o ograniczonym czasie trwania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ze strony wątroby były wzrosty stężenia bilirubiny we krwi oraz aktywności AlAT, AspAT i GGT. Większość tych wahań miała łagodny przebieg i nie była poważna, a wzrosty nie wskazywały na uszkodzenie wątroby wywołane lekami. Obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny z powodu patofizjologii wątroby

leżącej u podłoża ALGS, dlatego zaleca się kontrolę testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ze względu na zmniejszone uwalnianie kwasów żółciowych do jelit i ryzyko złego wchłaniania, u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ALGS z przewlekłą cholestazą istnieje ryzyko niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nawet przy suplementacji (patrz punkt 4.4). Obserwowano zmniejszenie stężenia witamin podczas długotrwałego leczenia odewiksybatem; większość tych pacjentów reagowała na odpowiednią suplementację witaminową. Ogólnie rzecz biorąc, u niewielu pacjentów występowały niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach odporne na suplementację. Zdarzenia te miały łagodne nasilenie i nie doprowadziły do przerwania podawania ani zaprzestania stosowania odewiksybatu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować objawy wynikające ze zbyt dużego natężenia znanego działania farmakodynamicznego produktu leczniczego – głównie biegunkę.

Maksymalna dawka podawana zdrowym dorosłym osobom w ramach badań klinicznych wynosiła 10 000 µg odewiksybatu w pojedynczej dawce, czemu nie towarzyszyły żadne niepożądane skutki.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kod ATC: A05AX05

Mechanizm działania

Odewiksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT).

Odewiksybat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Stopień zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy nie koreluje z ogólnoustrojową farmakokinetyką.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność odewiksybatu u pacjentów z ALGS oceniano w dwóch badaniach fazy III. Badanie A4250-012 (ASSERT) było 24-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 52 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ALGS. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 120 µg/kg mc. na dobę odewiksybatu lub placebo i stratyfikowano według wieku

w momencie randomizacji (<10 lat i ≥ 10 do <18 lat). Pacjenci, u których aktywność AlAT była $>10 \times$ górna granica normy (GGN) lub stężenie bilirubiny całkowitej $>15 \times$ GGN podczas badania przesiewowego, zostali wykluczeni z badania ASSERT.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie ASSERT, kwalifikowali się do udziału w badaniu A4250-015 (ASSERT-EXT), 72-tygodniowym otwartym badaniu przedłużonym. Wyniki przeanalizowano dla ASSERT i połączono dla badań ASSERT i ASSERT-EXT, reprezentujących 96 tygodni leczenia dla pacjentów, którzy ukończyli leczenie odewiksybatem w obu badaniach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ASSERT była zmiana w ocenie nasilenia drapania względem punktu wyjściowego do miesiąca 6 (tygodnie od 21 do 24) na podstawie najgorszego wyniku w zakresie drapania przy użyciu skali wyników w ocenie obserwatora (ang. *observer-reported outcome*, ObsRO). Drapanie oceniano raz rano i raz wieczorem z zastosowaniem 5-stopniowej skali (0-4).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem punktu wyjściowego do średniej z tygodni 20 i 24. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę parametrów snu względem punktu wyjściowego do końca leczenia (ocenianych przy użyciu 5-punktowej skali (0-4)), stężenia cholesterolu całkowitego i kliniczną ocenę żółtaków.

Mediana (zakres) wieku pacjentów w pierwszym badaniu ASSERT wyniosła 5,45 (0,5 do 15,5) roku; 51,9% uczestników było płci męskiej, a 82,7% rasy białej. 92,3% pacjentów miało mutację w genie kodującym białko Jagged-1 ligandu receptora NOTCH (ang. *Jagged canonical NOTCH ligand 1*, JAG1), a 7,7% miało mutację NOTCH2. W punkcie wyjściowym 98,1% pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwświądowe, w tym UDCA (88,5%). Ogółem, 51 (98,1%) z 52 pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, a 1 (1,9%) (grupa placebo) miał ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha). Wyjściowa średnia wartość odchylenia standardowego (ang. *standard deviation*, SD) dla szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wynosiła 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Wyjściowa średnia (SD) aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej wynosiły odpowiednio: 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l i 55,14 (47,911) μmol/L. Wyjściowy średni (SD) wynik oceny nasilenia drapania (zakres: 0-4) i stężenie kwasów żółciowych w surowicy były podobne u pacjentów otrzymujących odewiksybat (odpowiednio 2,80 [0,520] i 237,4 [114,88] μmol/l) oraz pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,01 [0,636] i 246,1 [120,53] μmol/l).

Tabela 4 przedstawia wyniki zmiany średniego wyniku drapania względem punktu wyjściowego na podstawie ocen ObsRO do miesiąca 6 (tygodnie od 21 do 24) oraz wyniki zmiany względem punktu wyjściowego w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy do wartości średniej z tygodni 20 i 24.

Tabela 4: Porównanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności odewiksybatu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym okresie leczenia (ASSERT)

	Placebo (N=17)	Odewiksybat 120 µg/kg mc. na dobę (N=35)
Zmiana średniego wyniku drapania^a względem punktu wyjściowego do miesiąca 6 (tygodnie od 21 do 24) leczenia		
LSM (95% CI) ^b	-0,80 (-1.27, -0,33)	-1,69 (-2.04, -1.34)
Różnica LSM względem placebo (95% CI) ^b		-0,88 (-1,44; -0,33)
Dwustronna wartość p ^b		0,0025
Zmiana względem punktu wyjściowego w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy (µmol/l) do wartości średniej z tygodni 20 i 24		
LSM (95% CI) ^b	22,39 (-34.75, 79.52)	-90,35 (-1.33, -47.56)
Różnica LSM względem placebo (95% CI) ^b		-112,74 (-178,78; -46,69)
Dwustronna wartość p ^b		0,0012

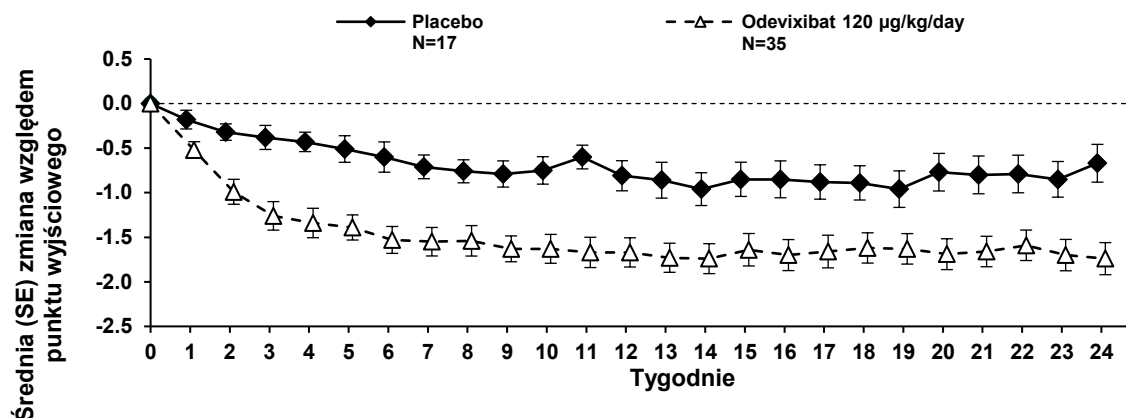
CI: przedział ufności; LSM = średnie najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Means*)

^a Na podstawie skali ObsRO, która jest zwalidowaną skalą 0-4 wypełnianą przez opiekunów (0=brak do 4=bardzo poważne), gdzie wykazano, że zmiany $\geq 1,0$ mają znaczenie kliniczne.

^b Analizy opierają się na powtarzanych pomiarach w modelu mieszanym (ang. mixed-model effect repeated measures, MMRM) z wyjściową oceną nasilenia drapania lub wyjściowym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy (odpowiednio dla punktu końcowego) jako zmienną towarzyszącą i wyjściową stratyfikacją wiekową (<10, ≥ 10 lat), wyjściowym stężeniem bilirubiny bezpośredniej (tylko ocena nasilenia drapania), grupą leczoną, czasem (miesiące/wizyty) i interakcją leczenia w czasie jako efektami stałymi.

Ryciny 1 i 2 przedstawiają graficznie odpowiednio średnie zmiany błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) względem punktu wyjściowego średnich wyników drapania u pacjentów w każdej grupie leczenia i w każdym tygodniu oraz stężeń kwasów żółciowych w surowicy u pacjentów w każdej grupie leczenia i w każdym miesiącu.

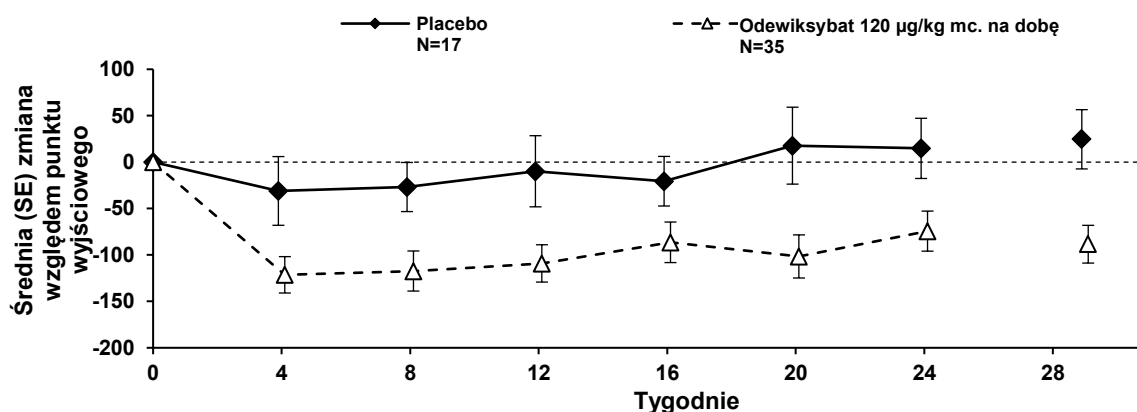
Rycina 1: Średnia ($\pm$ SE) zmiana oceny nasilenia świądu (drapania) w czasie względem punktu wyjściowego (ASSERT)



Liczba pacjentów

Placebo	17	17	17	16	17	17	17	17	17	17	16	16	15	15	16	15	16	17	17	16	16	16	17	16
120 µg/kg mc. na dobę	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

Rycina 2: Średnia ($\pm$ SE) zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (μ mol/l) w czasie względem punktu wyjściowego (ASSERT)

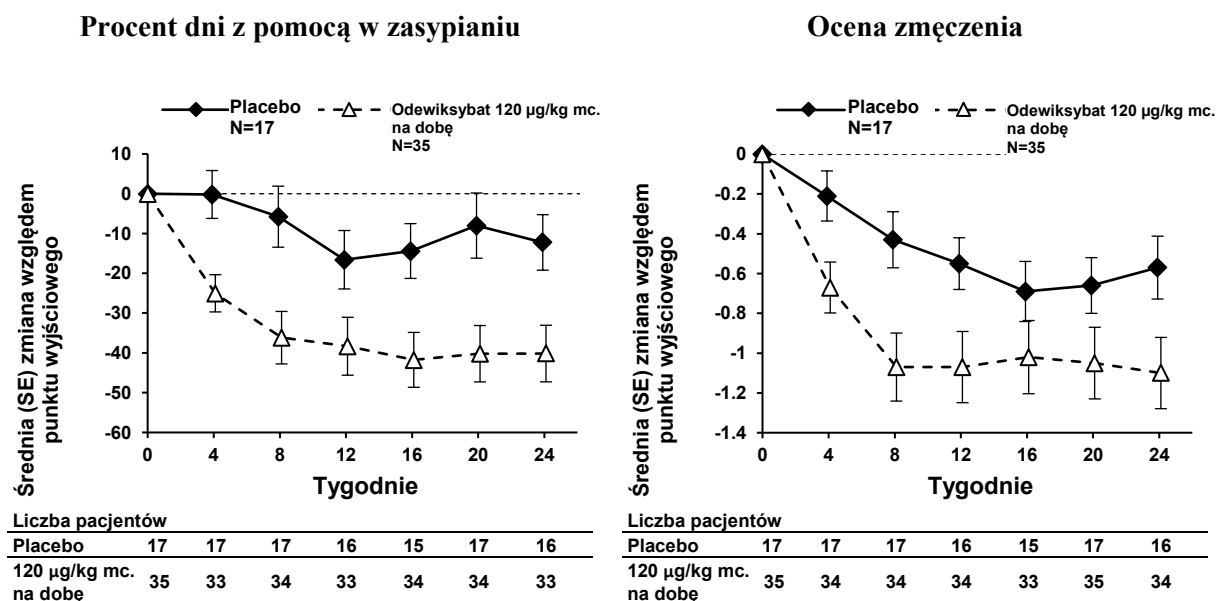


Liczba pacjentów

Placebo	17	16	15	16	17	15	16	17
120 µg/kg mc. na dobę	35	34	35	35	35	35	33	35

Zgodnie z wynikami dotyczącymi poprawy nasilenia świądu (drapania) odeviksybat doprowadził do poprawy wielu parametrów snu. Rycina 3 przedstawia graficznie średnie zmiany (SE) względem punktu wyjściowego poprawy dwóch parametrów snu według leczonych grup w każdym miesiącu, w tym odsetek dni z pomocą w zasypianiu i ocena zmęczenia w ciągu dnia. Podobne wyniki obserwowano w czasie w odniesieniu do odsetka dni, w których dziecko potrzebowało uspokojenia, aby zasnąć, oraz odsetka dni, w których dziecko spało razem z opiekunem.

Rycina 3: Średnia ($\pm$ SE) zmiana parametrów snu w czasie względem punktu wyjściowego (ASSERT)



Łącznie 44 (85%) z 52 pacjentów, którzy otrzymali odewiksybat w badaniach fazy 3, ukończyło 72-tygodniowy okres leczenia w badaniu ASSERT EXT. Mediana czasu trwania leczenia odewiksybatem u 52 pacjentów w zbiorczych badaniach fazy 3 wynosiła 99,79 tygodnia i wahała się do 2,5 roku. Ogółem 45 (87%) z 52 pacjentów otrzymywało odewiksybat przez ponad 72 tygodnie, a 32 (64%) przez ponad 96 tygodni.

Kontynuacja leczenia odewiksybatem w dawce 120 µg/kg mc. na dobę w badaniu ASSERT-EXT prowadziła do dalszej poprawy w ocenie świadomości, a wyniki dla połączonej populacji w tygodniach 69-72 ($n = 43$) wykazały średnie (SD) zmiany od wartości wyjściowej wynoszące 1,95 (0,838). U 31 pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w obu badaniach fazy 3 i których dane były dostępne do analizy, obserwowano dalszą poprawę do tygodni 93-96 ze średnią (SD) zmianą od wartości wyjściowej wynoszącą 2,18 (0,876). Obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy utrzymywało się w tygodniu 72, gdy średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniosła 119,4 µmol/l (48,8 µg/ml; $n = 44$). Wśród 30 pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w obu badaniach fazy 3 i mieli dane dostępne do analizy w 96. tygodniu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w stężeniach kwasów żółciowych w surowicy wyniosła 123,9 µmol/l (50,6 µg/ml). Poprawa parametrów snu, stężenia cholesterolu w surowicy i liczby ksantomów utrzymywała się podczas długotrwałego leczenia.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Odewiksybat w minimalnym stopniu ulega wchłanianiu po podaniu doustnym; dane na temat biodostępności bezwzględnej w organizmie ludzkim nie są dostępne, a szacowana biodostępność względna wynosi $<1\%$. Maksymalne stężenie odewiksybatu w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1 do 5 godzin. Zaobserwowana ekspozycja u dzieci i młodzieży (w wieku od 0,756 do 17,1 roku,

o masie ciała od 5,6 do 58 kg) jest ograniczona do minimalnych wartości; w przypadku dawki 120 µg/kg mc. na dobę wartości minimalne były poniżej granicy wykrywalności u 40% próbek pobranych u pacjentów z ALGS. Średnia wartość C_{max} w populacji dzieci i młodzieży dla dawki 120 µg/kg mc. na dobę wynosi 1,13 ng/ml, a średnia wartość AUC wyniosła 13,2 ng × h/ml. Nie zaobserwowano kumulacji odewiksybatu po podawaniu raz na dobę.

Wpływ pokarmów

Ogólnoustrojowa ekspozycja na odewiksybat nie warunkuje jego skuteczności. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wpływu pokarmów. Jednoczesne spożycie wysokotłuszczowego posiłku (800-1000 kalorii, przy około 50% udziale tłuszczu w całkowitej wartości kalorycznej posiłku) powodowało spadek C_{max} i AUC₀₋₂₄ odpowiednio o około 72% i 62% w porównaniu z podawaniem na czczo. W przypadku wsypania odewiksybatu do musu jabłkowego obserwowano spadek C_{max} i AUC₀₋₂₄ odpowiednio o około 39% i 36% w porównaniu z podawaniem na czczo. Biorąc pod uwagę brak zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej i konieczność wsypywania zawartości kapsułki odewiksybatu do jedzenia w przypadku młodszych dzieci, odewiksybat może być podawany z posiłkiem.

Dystrybucja

Odewiksybat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w ponad 99%. Przewiduje się, że średnia objętość dystrybucji (V/F) u pacjentów z ALGS wynosi 1160 l. Średnia geometryczna V/F skorygowana o masę ciała dla pacjentów z ALGS wynosi 57,9 l/kg.

Metabolizm

Odewiksybat jest metabolizowany w organizmie ludzkim w minimalnym stopniu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dorosłym pojedynczej dawki 3000 µg odewiksybatu znakowanego izotopem średni procentowy odzysk podanej dawki wyniósł 82,9% w kale i mniej niż 0,002% w moczu. Ponad 97% radioaktywności w kale stanowiła niezmienniona postać odewiksybatu.

Przewiduje się, że średnia wartość pozornego klirensu (CL/F) u pacjentów z ALGS wynosi 212 l/h, a średni okres półtrwania to około 4,75 godziny. Średnia geometryczna CL/F skorygowana o masę ciała dla pacjentów z ALGS wynosi 10,5 l/kg.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości C_{max} i AUC_{0-t} zwiększają się wraz ze wzrostem dawki w sposób proporcjonalny; niemniej ze względu na wysoką zmienność międzyosobniczą sięgającą około 40% nie można precyzyjnie oszacować proporcjonalności względem dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ze względu na mechanizm i miejsce działania odewiksybatu w przewodzie pokarmowym nie obserwuje się zależności między ekspozycją ogólnoustrojową a skutkami klinicznymi. Nie ustalono także zależności reakcji od dawki w badanym zakresie dawek 10-200 µg/kg mc. na dobę oraz w odniesieniu do parametrów farmakodynamicznych 7α-hidroksy-4 cholesten-3-on (C4) i czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19).

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce odewiksybatu w zależności od wieku, płci i rasy.

Zaburzenia czynności wątroby

Wszyscy pacjenci z ALGS wykazywali jakiś stopień zaburzeń czynności wątroby ze względu na swoją chorobę. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha) wykazywali porównywalną farmakokinetykę w porównaniu z innymi pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha) mieli o 77,0% mniejszy CL/F w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub bez zaburzeń czynności wątroby, a ekspozycja na odewiksybat była 4- do 9-krotnie większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. AUC w osoczu po dawce 120 µg/kg mc. na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia A w skali Childa-Pugha wynosiło od 1,52 do 10,4 ng × h/ml, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Childa-Pugha od 5,50 do 74,5 ng × h/ml. Choć wartości CL/F były niższe, a wartości V/F były wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Childa-Pugha w porównaniu z innymi uczestnikami, nie zaobserwowano kumulacji odewiksybatu i profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupach pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ale wpływ tych zaburzeń powinien być niewielki ze względu na małą ekspozycję ogólnoustrojową i fakt, że odewiksybat nie jest wydalany z moczem.

Badania *in vitro*

W badaniach *in vitro* odewiksybat nie hamował aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6 w stężeniach istotnych klinicznie, ale wykazano, że jest inhibitorem CYP3A4/5.

Odewiksybat nie hamuje transporterów P-gp, białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transporterów anionów organicznych (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportera kationów organicznych (OCT2) ani białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE1 lub MATE2-K).

Odewiksybat jest substratem transportera wypływu z przewodu pokarmowego P-gp, ale nie jest substratem BCRP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

U ciężarnych samic królika rasy białej nowozelandzkiej obserwowano przedwczesny poród/poronienie u dwóch samic królika otrzymujących odewiksybat w okresie organogenezy płodu przy wielokrotności ekspozycji $\geq 1,6$ oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC₀₋₂₄ całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu). We wszystkich grupach dawek zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i pobierania pokarmu u samicy (przejściowe przy wielokrotności ekspozycji równej 0,5 oczekiwanej ekspozycji klinicznej).

Począwszy od wielokrotności ekspozycji równej 0,5 klinicznej ekspozycji u człowieka (na podstawie AUC₀₋₂₄ całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), u 7 płodów (1,3% wszystkich płodów samic

otrzymujących odewiksybat) we wszystkich grupach dawek występowały wady układu sercowo-naczyniowego (tj. uchyłek komory, mała komora i poszerzony łuk aorty). Wad tych nie obserwowano przy podawaniu odewiksybatu ciężarnym samicom szczura. Ze względu na wyniki badań na królikach nie można wykluczyć wpływu odewiksybatu na rozwój układu sercowo-naczyniowego.

Odewiksybat nie miał wpływu na wydajność reprodukcyjną, płodność, rozwój zarodkowo-płodowy ani badania rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów przy ekspozycji równej 133-krotności oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC₀₋₂₄ całkowitego stężenia odewiksybatu w osoczu), w tym u młodych (ekspozycja równa 63-krotności oczekiwanej ekspozycji u ludzi).

Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania odewiksybatu do mleka zwierząt. W badaniach na zwierzętach nie mierzono zawartości odewiksybatu w mleku. W badaniu toksyczności rozwojowej przed- i pourodzeniowej na szczurach wykazano ekspozycję u osesków karmiących samic (3,2-52,1% stężenia odewiksybatu w osoczu karmiących samic). Dlatego też istnieje możliwość przenikania odewiksybatu do mleka ludzkiego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza

Otoczka kapsułki

KAYFAND 200 µg i 600 µg kapsułki twarde
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

KAYFAND 400 µg i 1200 µg kapsułki twarde
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): W celu dalszego zbadania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania odewiksybatu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie na podstawie danych z rejestru chorób u pacjentów w wieku od 6. miesiąca życia z zespołem Alagille’a (ALGS) oraz przedłożyć wyniki takiego badania.	Wraz z corocznymi ponownymi ocenami należy składać roczne sprawozdania pośrednie.
Aby zapewnić odpowiednią kontrolę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności odewiksybatu w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille’a u pacjentów w wieku od 6 miesięcy, podmiot odpowiedzialny powinien corocznie dokonać aktualizacji w oparciu o wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności odewiksybatu.	Corocznie (w ramach corocznej ponownej oceny)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA DAWKI 200 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KAYFANDA 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KAYFANDA 200 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 200 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KAYFANDA 200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA DAWKI 400 MIKROGRAMÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KAYFANDA 400 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 400 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KAYFANDA 400 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 400 MIKROGRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 400 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 400 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA DAWKI 600 MIKROGRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 600 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 600 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KAYFANDA 600 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 600 MIKROGRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 600 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 600 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA DAWKI 1 200 MIKROGRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 1200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KAYFANDA 1 200 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA BUTELKI DLA DAWKI 1 200 MIKROGRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KAYFANDA 1200 µg kapsułki twarde
odewiksybat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 1200 µg odewiksybatu (w postaci seskwihydratu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1854/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KAYFANDA 200 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 400 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 600 mikrogramów kapsułki twarde
KAYFANDA 1 200 mikrogramów kapsułki twarde
odewiksybat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku (aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4).

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KAYFANDA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KAYFANDA
3. Jak przyjmować lek KAYFANDA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KAYFANDA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KAYFANDA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek KAYFANDA

Lek KAYFANDA zawiera substancję czynną odewiksybat. Ten lek pomaga w usuwaniu kwasów żółciowych, które znajdują się w płynie trawiennym zwanym żółcią, wytwarzanym w wątrobie, który pomaga rozkładać tłuszcze w jelitach. Po pomocy w trawieniu kwasy żółciowe są pobierane z jelit i wracają do wątroby.

W jakim celu stosuje się lek KAYFANDA

Lek KAYFANDA jest przeznaczony do leczenia swędzenia spowodowanego gromadzeniem się żółci u pacjentów w wieku od 6 miesięcy z zespołem Alagille’a (ALGS).

ALGS to rzadka choroba genetyczna, która może dotyczyć wielu różnych części ciała, w tym wątroby, serca, oczu, twarzy, szkieletu, naczyń krwionośnych i nerek. Pacjenci z tym zespołem mają zmniejszony przepływ żółci, co prowadzi do gromadzenia się kwasów żółciowych we krwi i w wątrobie (cholestazy), co z czasem się nasila i często towarzyszy temu silny świąd.

Jak działa KAYFANDA (odewiksybat)

Substancja czynna w leku KAYFANDA, odewiksybat, zmniejsza wchłanianie kwasów żółciowych z jelit. Pozwala to na ich wydalenie z organizmu wraz ze stolcem i zapobiega ich gromadzeniu się w wątrobie. Dzięki temu odewiksybat obniża ilość kwasów żółciowych obecnych we krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KAYFANDA

Kiedy nie przyjmować leku KAYFANDA

- jeśli pacjent ma uczulenie na odewiksybat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KAYFANDA należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma bardzo zmniejszoną czynność wątroby;
- pacjent ma zmniejszoną czynność żołądka lub jelit lub ograniczony przepływ kwasów żółciowych pomiędzy wątrobą, pęcherzykiem żółciowym a jelitem cienkim spowodowany przez leki, zabiegi chirurgiczne lub choroby inne niż ALGS. W tych przypadkach działanie odewiksybatu może być zmniejszone.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli w trakcie przyjmowania leku KAYFANDA u pacjenta wystąpi biegunka. W przypadku biegunki zaleca się przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów, aby zapobiec odwodnieniu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych może zostać stwierdzone w badaniach czynnościowych wątroby podczas leczenia lekiem KAYFANDA. Lekarz oceni parametry czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem KAYFANDA. Lekarz może zalecić częstsze monitorowanie, jeśli pacjent ma podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby.

Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekarz może również sprawdzić stężenia witamin A, D i E we krwi a także wartość wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, który mierzy ryzyko krwawienia).

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku KAYFANDA u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek KAYFANDA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leczenie odewiksybatem może wpływać na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A, D i E.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku KAYFANDA w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy odewiksybat przenika do mleka ludzkiego i wywiera wpływ na niemowlę. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować z leczenia odewiksybatem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia odewiksybatem dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek KAYFANDA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek KAYFANDA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu postępujących chorób wątroby ze zmniejszonym przepływem żółci.

Ile leku KAYFANDA należy przyjmować

- Dawka odewiksybatu zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy odpowiednią liczbę i moc kapsułek do przyjmowania przez pacjenta.
- Zalecana dawka to 120 mikrogramów odewiksybatu na kilogram masy ciała raz na dobę (aż do maksymalnej dawki dobowej 7200 mikrogramów raz na dobę). Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki do 40 mikrogramów odewiksybatu na kilogram masy ciała raz na dobę jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka lub wymagająca nawodnienia dożylnego biegunka trwająca ≥ 3 dni.

Jeśli pacjent nie odczuje poprawy po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia, lekarz zaleci inne leczenie.

Jak stosować lek KAYFANDA

Kapsułki należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Kapsułki można połykać w całości, popijając szklanką wody, albo otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleka matki, mleka modyfikowanego lub wody).

Większe kapsułki 200 i 600 mikrogramów należy otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka, ale można je także połykać w całości.

Mniejsze kapsułki 400 i 1 200 mikrogramów należy połykać w całości, ale można je także otworzyć i wsypać ich zawartość do jedzenia lub płynu odpowiedniego do wieku dziecka.

Szczegółowa instrukcja dotycząca otwierania kapsułek i wysypywania ich zawartości do jedzenia lub płynu znajduje się na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku KAYFANDA

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent podejrzewa, że przyjął zbyt dużą dawkę leku KAYFANDA.

Możliwe objawy przedawkowania to biegunka oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Pominięcie przyjęcia leku KAYFANDA

W przypadku pominięcia dawki leku KAYFANDA należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, nie należy jednak przyjmować więcej niż jedną dawkę na dobę.

Przerwanie przyjmowania leku KAYFANDA

Nie należy przerywać przyjmowania leku KAYFANDA bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka
- ból brzucha

często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- wymioty
- powiększenie wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KAYFANDA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KAYFANDA

- Substancją czynną leku jest odeviksybat.
Każda kapsułka twarda leku KAYFANDA 200 mikrogramów zawiera 200 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).
Każda kapsułka twarda leku KAYFANDA 400 mikrogramów zawiera 400 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).
Każda kapsułka twarda leku KAYFANDA 600 mikrogramów zawiera 600 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).
Każda kapsułka twarda leku KAYFANDA 1200 mikrogramów zawiera 1200 mikrogramów odeviksybatu (w postaci seskwihydratu).

Pozostałe składniki to:

- Zawartość kapsułki
Celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza

Otoczka kapsułki

KAYFANDA 200 mikrogramów i 600 mikrogramów kapsułki twarde

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramów i 1200 mikrogramów kapsułki twarde

Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172)

Jak wygląda lek KAYFANDA i co zawiera opakowanie

KAYFANDA 200 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze kości słoniowej i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A200”.

KAYFANDA 400 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem; z czarnym nadrukiem „A400”.

KAYFANDA 600 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułka w rozmiarze 0 (21,7 mm × 7,64 mm) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze kości słoniowej; z czarnym nadrukiem „A600”.

KAYFANDA 1200 mikrogramów kapsułki twarde:

Kapsułka w rozmiarze 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem; z czarnym nadrukiem „A1200”.

Lek KAYFANDA kapsułki twarde jest pakowany w plastikowe butelki (z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE)) z polipropylenowym zamknięciem z pierścieniem gwarancyjnym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych.

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

Wytwórca

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Italia

Luxemburg

Ipsen NV
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

Ipsen SpA

Tel: + 39 02 39 22 41

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

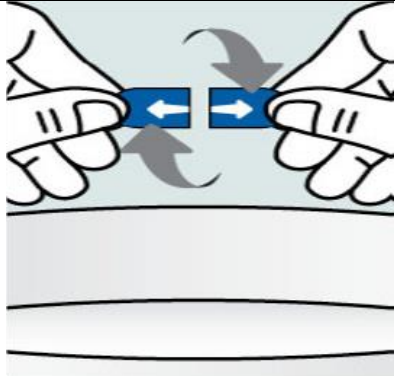
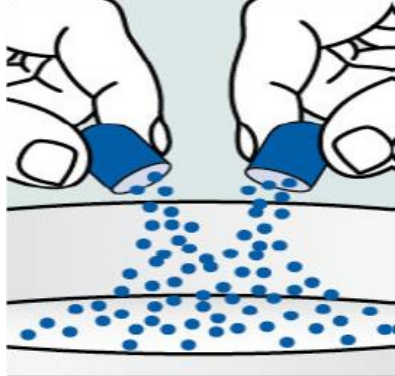
Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja

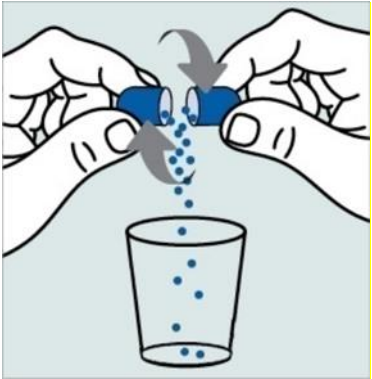
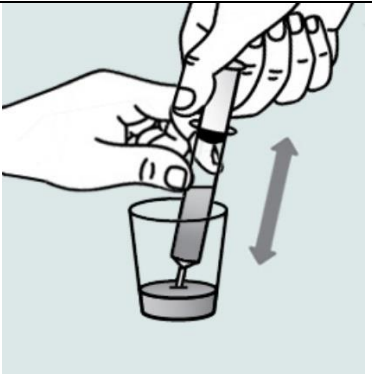
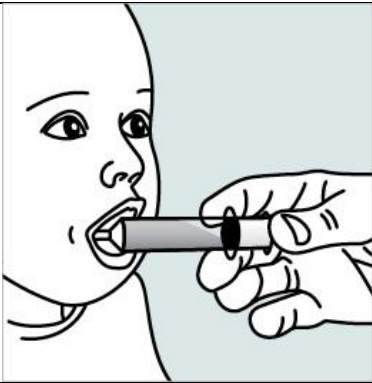
Instrukcja otwierania kapsułki i wsypania jej zawartości do jedzenia

Krok 1. Umieścić w miseczce niewielką ilość półpłynnego produktu spożywczego (2 łyżki/30 ml jogurtu, musu jabłkowego, puree z banana lub marchewki, budyniu czekoladowego, kleiku ryżowego lub owsianki). Produkt spożywczy powinien mieć temperaturę pokojową lub być schłodzony.

	Krok 2: • Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach.
	Krok 3: • Rozdzielić części kapsułki i wysypać jej zawartość do miseczki z półpłynnym produktem spożywczym. • Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość. • Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.
	Krok 4: • Delikatnie zmieszać zawartość kapsułki z półpłynnym produktem spożywczym.
• Przyjąć całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny nie wolno zostawiać na później. • Po przyjęciu dawki wypić szklankę wody. • Wyrzucić puste kapsułki.	

Instrukcja otwierania kapsułki i wsypania jej zawartości do płynu odpowiedniego do wieku dziecka

Jeśli nie posiada się odpowiedniej strzykawki doustnej do podawania leku w domu, należy skontaktować się z apteką.

	Krok 1: • Przytrzymując kapsułkę za oba końce w pozycji poziomej, przekręcić je w przeciwnych kierunkach. • Rozdzielić części kapsułki i wsypać jej zawartość do małego kubka lub szklanki. Peletki zawarte w kapsułce nie zmieszczą się przez otwór smoczka butelki lub „kubka niekapka”. • Delikatnie postukać kapsułkę, aby wysypać całą zawartość. Powtórzyć powyższą czynność, jeśli w celu podania dawki konieczne jest użycie więcej niż jednej kapsułki.
	• Dodać 1 łyżeczkę (5 ml) płynu odpowiedniego do wieku dziecka (na przykład mleko matki, mleko modyfikowane lub woda). • Pozostawić zawartość kapsułki w płynie na około 5 minut, aby umożliwić całkowite jej zwilżenie (zawartość kapsułki nie rozpuści się w płynach).
	Krok 2: • Po 5 minutach umieścić całą końcówkę strzykawki doustnej w małym kubku. • Powoli pociągnąć tłok strzykawki w górę, aby pobrać do strzykawki mieszaninę płynu i zawartości kapsułki. Delikatnie nacisnąć tłok ponownie w dół, aby wycisnąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki z powrotem do małego kubka. Powtórzyć czynność 2 do 3 razy, aby zapewnić całkowite wymieszanie zawartości kapsułki z płynem.
	Krok 3: • Pobrać całą zawartość małego kubka do strzykawki, pociągając za tłok na końcu strzykawki.
	Krok 4: • Umieścić końcówkę strzykawki w przedniej części jamy ustnej dziecka, między językiem a policzkiem, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć mieszaninę płynu i zawartości kapsułki w miejsce pomiędzy językiem a policzkiem dziecka. Nie wstrzykiwać mieszaniny płynu i zawartości kapsułki do tylnej części gardła dziecka, ponieważ może to spowodować odruch wymiotny lub zadławienie.
• Jeśli w małym kubku pozostaną resztki mieszaniny zawartości kapsułki i płynu, powtórzyć krok 3 i krok 4 aż do podania całej dawki.	

- Podać całą dawkę bezpośrednio po zmieszaniu. Mieszaniny płynu i zawartości kapsułki nie wolno zostawiać na później.
- Dziecko powinno popić dawkę leku mlekiem matki, mlekiem modyfikowanym lub innym płynem odpowiednim do wieku dziecka.
- Wyrzucić puste kapsułki.