

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 200 mikrogramov trde kapsule  
KAYFANDA 400 mikrogramov trde kapsule  
KAYFANDA 600 mikrogramov trde kapsule  
KAYFANDA 1200 mikrogramov trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### KAYFANDA 200 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 200 mikrogramom odeviksibata.

### KAYFANDA 400 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 400 mikrogramom odeviksibata.

### KAYFANDA 600 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 600 mikrogramom odeviksibata.

### KAYFANDA 1200 µg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje odeviksibat seskvihidrat v količini, ki ustreza 1200 mikrogramom odeviksibata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

### KAYFANDA 200 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

### KAYFANDA 400 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A400“, odtisnjeno s črnim črnilom.

### KAYFANDA 600 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A600“, odtisnjeno s črnim črnilom.

## KAYFANDA 1200 µg trde kapsule

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A1200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KAYFANDA je indicirano za zdravljenje holestatskega pruritusa pri Alagillovem sindromu (ALGS) pri bolnikih, starih 6 mesecev ali starejših (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in spremljati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju ALGS.

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek odeviksibata je 120 µg/kg peroralno enkrat dnevno zjutraj. Odeviksibat se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Preglednica 1 prikazuje jakost in število kapsul, ki jih je treba jemati dnevno glede na telesno maso, da se doseže dnevni odmerek približno 120 µg/kg/dan, pri čemer največji dnevni odmerek znaša 7200 µg na dan.

**Preglednica 1: Število kapsul odeviksibata za doseganje nominalnega odmerka 120 µg/kg/dan**

| Telesna masa (v kg) | Celokupni odmerek v µg | Število kapsul 600 µg |     | Število kapsul 1200 µg |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-----|------------------------|
| 4 do < 7,5          | 600                    | 1                     | ali | ni relevantno          |
| 7,5 do < 12,5       | 1200                   | 2                     | ali | 1                      |
| 12,5 do < 17,5      | 1800                   | 3                     | ali | ni relevantno          |
| 17,5 do < 25,5      | 2400                   | 4                     | ali | 2                      |
| 25,5 do < 35,5      | 3600                   | 6                     | ali | 3                      |
| 35,5 do < 45,5      | 4800                   | 8                     | ali | 4                      |
| 45,5 do < 55,5      | 6000                   | 10                    | ali | 5                      |
| ≥ 55,5              | 7200                   | 12                    | ali | 6                      |

Glede na predvideno enostavnost uporabe se priporočata jakost in število kapsul, ki sta zapisana s **krepko pisavo**. Po potrebi se lahko katere koli izmed štirih jakosti kapsul kombinirajo tako, da se doseže nominalni odmerek.

##### *Zmanjšanje odmerka*

O zmanjšanju odmerka na 40 µg/kg/dan se lahko razmisli, če se pojavijo težave s prenašanjem zdravila (driska, ki traja ≥ 3 dni, se šteje za hudo ali zahteva intravensko nadomeščanje tekočine (glejte poglavje 4.4)) brez drugih vzrokov. Ko se težave s prenašanjem stabilizirajo, je treba odmerek povečati na 120 µg/kg/dan.

Preglednica 2 prikazuje jakost in število kapsul, ki jih je treba jemati dnevno glede na telesno maso, da se doseže dnevni odmerek približno 40 µg/kg/dan.

**Preglednica 2: Število kapsul odeviksibata za doseganje nominalnega odmerka 40 µg/kg/dan**

| Telesna masa (v kg) | Celokupni odmerek v µg | Število kapsul 200 µg |     | Število kapsul 400 µg |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-----|-----------------------|
| 4 do < 7,5          | 200                    | <b>1</b>              | ali | ni relevantno         |
| 7,5 do < 12,5       | 400                    | <b>2</b>              | ali | 1                     |
| 12,5 do < 17,5      | 600                    | <b>3</b>              | ali | ni relevantno         |
| 17,5 do < 25,5      | 800                    | <b>4</b>              | ali | 2                     |
| 25,5 do < 35,5      | 1200                   | <b>6</b>              | ali | <b>3</b>              |
| 35,5 do < 45,5      | 1600                   | <b>8</b>              | ali | <b>4</b>              |
| 45,5 do < 55,5      | 2000                   | <b>10</b>             | ali | <b>5</b>              |
| ≥ 55,5              | 2400                   | <b>12</b>             | ali | <b>6</b>              |

Glede na predvideno enostavnost uporabe se priporočata jakost in število kapsul, ki sta zapisana s **krepko pisavo**. Po potrebi se lahko katere koli izmed štirih jakosti kapsul kombinirajo tako, da se doseže nominalni odmerek.

Za bolnike, pri katerih po šestih mesecih neprekinjenega dnevnega zdravljenja z odeviksibatom ni mogoče dokazati koristi zdravljenja, je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju.

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek odeviksibata, naj izpuščeni odmerek vzame čim prej, pri čemer pa ne sme vzeti več kot enega odmerka dnevno.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi odeviksibata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo (end-stage renal disease – ESRD), ki potrebujejo hemodializo, niso na voljo. Zaradi zanemarljivega ledvičnega izločanja pri teh bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Odeviksibat ni bil zadostno raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu). Zaradi minimalne absorpcije odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo ali napredovanjem do dekompenzacije je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost odeviksibata pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo KAYFANDA je namenjeno peroralni uporabi. Zdravilo je treba jemati zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Večje 200 µg in 600 µg kapsule se lahko odpre in vsebino posuje po hrani ali strese v tekočino, lahko pa se jih pogoltne tudi cele.

Manjše 400 µg in 1200 µg kapsule se predvidoma pogoltne cele, lahko pa se jih tudi odpre in vsebino posuje po hrani ali strese v tekočino.

Če bo bolnik pogoltnil celo kapsulo, mu je treba naročiti, naj jo vzame zjutraj s kozarcem vode.

#### Dajanje z mehko hrano

Če bo bolnik/skrbnik kapsule odprl in vsebino posul po mehki hrani, mu je treba naročiti, naj:

- da v skledo majhno količino (30 ml/2 jušni žlici) mehke hrane (jogurt, jabolčna čežana, ovsena kaša, bananin pire, korenčkov pire, puding z okusom čokolade ali mlečni riž). Hrana mora imeti sobno ali nižjo temperaturo;
- kapsulo drži vodoravno na obeh koncih, zasuje konca v nasprotnih smereh in ju povleče narazen, da izprazni kapsulo in pelete strese v skledo z mehko hrano. Po kapsuli naj nežno potrka, da se popolnoma izprazni;
- če je za odmerek potrebna več kot ena kapsula, naj ponovi prejšnji korak;
- pelete z žlico nežno vmeša v mehko hrano;
- zaužije celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi naj ne shranjuje za poznejšo uporabo;
- po zaužitju odmerka popije kozarec vode;
- zavrže vse prazne ovojnice kapsul.

#### Dajanje s tekočino (uporabiti je treba peroralno brizgo)

Če bo bolnik/skrbnik kapsule odprl in stresel v tekočino, mu je treba naročiti, naj:

- kapsulo drži vodoravno na obeh koncih, zasuje konca v nasprotnih smereh in ju povleče narazen, da izprazni kapsulo in pelete strese v majhno skodelico za mešanje. Po kapsuli naj nežno potrka, da se popolnoma izprazni;
- če je za odmerek potrebna več kot ena kapsula, naj ponovi prejšnji korak;
- doda 1 čajno žličko (5 ml) starosti primerne tekočine (na primer materino mleko, formulo za dojenčke ali vodo). Pelete naj pusti v tekočini približno 5 minut, da se popolnoma namočijo (pelete se ne bodo raztopile);
- po 5 minutah celotno konico peroralne brizge da v skodelico za mešanje. Počasi naj vleče bat brizge, da v brizgo povleče zmes tekočine in pelet. Nežno naj potisne bat nazaj navzdol, da iztisne zmes tekočine in pelet nazaj v skodelico za mešanje. Ta korak naj ponovi od 2- do 3-krat, da zagotovi, da se vse pelete zmešajo s tekočino (pelete se ne bodo raztopile);
- v brizgo potegne celotno vsebino, tako da povleče bat na koncu brizge;
- konico brizge vstavi v sprednji del otrokovih ust med jezik in stranski del ust, nato pa nežno potisne bat, da izbrizga zmes tekočine in pelet med otrokov jezik in stranski del ust. Zmesi tekočine in pelet naj ne izbrizga v zadnji del otrokovega grla, saj bi se otrok lahko začel dušiti;
- v primeru, da v skodelici za mešanje ostane še kaj zmesi pelet in tekočine, ponavlja prejšnji korak, dokler otroku ne da celotnega odmerka. Zmesi naj ne shranjuje za poznejšo uporabo;
- po odmerku otroku da materino mleko, formulo za dojenčke ali drugo starosti primerno tekočino;
- zavrže vse prazne ovojnice kapsul.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Enterohepatična cirkulacija

Mehanizem delovanja odeviksibata zahteva ohranitev enterohepatične cirkulacije žolčnih kislin in prenosa žolčnih soli v žolčne kanale. Bolezenska stanja, zdravila ali kirurški posegi, ki poslabšajo gibljivost prebavil ali enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin, vključno s prenosom žolčnih soli v žolčne kanale, lahko zmanjšajo učinkovitost odeviksibata.

#### Driska

Pri jemanju odeviksibata so poročali o driski kot pogostem neželenem učinku. Driska lahko povzroči dehidracijo. Bolnike je treba redno spremljati, da se med epizodami driske zagotovi primerna hidracija (glejte poglavje 4.8). Pri vztrajni driski se lahko zahteva prekinitev ali prenehanje zdravljenja.

## Spremljanje jetrne funkcije

Pri bolnikih, ki so prejeli odeviksibat, so opazili zvišanje aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamyl-transferaze (GGT) in bilirubina (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z odeviksibatom in med zdravljenjem z njim je treba spremljati preiskave delovanja jeter.

Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi pri preiskavah delovanja jeter in hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju.

## Absorpcija v maščobah topnih vitaminov

Pred začetkom zdravljenja z odeviksibatom se za vse bolnike priporoča ocena vrednosti v maščobah topnih vitaminov (fat-soluble vitamin – FSV) (vitamini A, D, E) in mednarodno normaliziranega razmerja (INR) ter zagotovi spremljanje v skladu s standardno klinično prakso. Če je ugotovljeno pomanjkanje FSV, je treba predpisati nadomestno zdravljenje.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### V maščobah topni vitamini

V kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli odeviksibat, opazili znižane vrednosti v maščobah topnih vitaminov. Vrednosti v maščobah topnih vitaminov je treba spremljati (glejte poglavje 4.4).

### S prenašalci posredovane interakcije

Odeviksibat je substrat za izločevalni prenašalec P-glikoprotein (P-gp). Pri zdravih odraslih osebah je sočasna uporaba močnega zaviralca P-gp itrakonazola povečala plazemsko izpostavljenost pri enkratnem odmerku odeviksibata 7200 µg za približno 50–60 %. To povečanje ni klinično pomembno. V študijah *in vitro* drugih potencialno pomembnih s prenašalci posredovanih interakcij niso odkrili (glejte poglavje 5.2).

### Interakcije, ki jih povzroči citokrom (CYP) P450

V študijah *in vitro* odeviksibat ni induciral encimov CYP (glejte poglavje 5.2).

V študijah *in vitro* se je pokazalo, da je odeviksibat zaviralec CYP3A4/5 (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravih odraslih osebah je sočasna uporaba odeviksibata zmanjšala površino pod krivuljo (AUC) peroralnega midazolama (substrat CYP3A4) za 30 % in izpostavljenost 1-OH-midazolamu za manj kot 20 %, kar ni klinično pomembno.

### Ursodeoksiholna kislina (ursodeoxycholic acid - UDCA) in rifampicin

Študij medsebojnega delovanja z UDCA in rifampicinom niso izvedli.

### Lipofilna zdravila

V študiji medsebojnega delovanja z lipofilnim kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom, ki vsebuje etinilestradiol (EE) (0,03 mg) in levonorgestrel (LVN) (0,15 mg), ki so jo izvedli pri zdravih odraslih ženskah, sočasna uporaba odeviksibata ni imela vpliva na AUC LVN, AUC EE pa se je zmanjšala za 17 %, kar ne velja za klinično pomembno. Študij medsebojnega delovanja z drugimi lipofilnimi zdravili niso izvedli, zato vpliva na absorpcijo drugih v maščobah topnih zdravil ni mogoče izključiti.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Razlik med odraslo in pediatrično populacijo ni pričakovati.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z odeviksibatom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi odeviksibata pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba odeviksibata se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

#### Dojenje

Ni znano, ali se odeviksibat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. O izločanju odeviksibata v mleko živali ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/opustitvijo zdravljenja z odeviksibatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Podatki o plodnosti pri ljudeh niso na voljo. V študijah na živalih niso opazili neposrednih ali posrednih učinkov na plodnost ali razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Odeviksibat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali pri bolnikih z ALGS, zdravljenih z odeviksibatom v kliničnih preskušanjih, je driska (36,5 %). Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili bolečina v želodcu (17,3 %), blago do zmerno zvišanje vrednosti pri preiskavah delovanja jeter (skupna pojavnost 17,3 %), znižanje koncentracije vitaminov D (13,5 %) in E (9,6 %) ter bruhanje (5,8 %).

#### Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni pri bolnikih z ALGS.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov, poročenih pri bolnikih z ALGS

| Organski sistem po MedDRA             | Pogostnost   | Neželen učinek                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni prebavil                      | Zelo pogosti | driska<br>bolečina v trebuhu <sup>a</sup>                                                                                                                            |
|                                       | Pogosti      | bruhanje*                                                                                                                                                            |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | Pogosti      | hepatomegalija,<br>zvišanje alanin aminotransferaze*,<br>zvišanje aspartat aminotransferaze*,<br>zvišanje gama-glutamil-transferaze*,<br>zvišanje bilirubina v krvi* |
| Presnovne in prehranske motnje        | Zelo pogosti | pomanjkanje vitamina D*                                                                                                                                              |
|                                       | Pogosti      | pomanjkanje vitamina E*                                                                                                                                              |

<sup>a</sup> vključuje bolečine v zgornjem delu trebuha

\*glejte razdelek 'Opis izbranih neželenih učinkov'

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Neželeni učinki na prebavila*

Najpogostejše poročani neželeni učinek zdravila je bila driska; večinoma je bila blaga do zmerna in ni bila resna. Pri nekaj bolnikih sta bili zaradi driske potrebni prekinitev zdravljenja in rehidracija (glejte poglavje 4.4). Druga neželena učinka na prebavila, o katerih so poročali, sta bila bolečina v trebuhu in bruhanje; ki sta bila blaga do zmerna in v večini primerov kratkotrajna.

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Najpogostejši neželeni učinki na jetra so bili zvišanje bilirubina, ALT, AST in GGT v krvi. Večina teh odstopanj je bila blagih in niso bila resna, zvišanja pa niso kazala na okvaro jeter, izzvano z zdravilom. Zvišanje jetrnih encimov in ravni bilirubina so opazili zaradi osnovne jetrne patofiziologije ALGS, zato je priporočljivo spremljati preiskave delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Zaradi zmanjšane izločanja žolčnih kislin v črevesje in tveganja za malabsorpcijo obstaja pri pediatričnih bolnikih z ALGS in kronično holestazo tveganje za pomanjkanja v maščobah topnih vitaminov, in sicer tudi ob uporabi dodatkov (glejte poglavje 4.4). Med dolgotrajnim zdravljenjem z odeviksibatom so opažali znižanje koncentracije vitaminov; večina teh bolnikov se je odzvala na ustrezno dodajanje vitaminov. Na splošno je le malo bolnikov imelo pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov, ki se ni odzvalo na uporabo dodatkov. Ti dogodki so bili blagi in niso povzročili prekinitev ali prenehanja zdravljenja z odeviksibatom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči simptome, ki so posledica pretiranih znanih farmakodinamičnih učinkov zdravila, predvsem drisko.

V kliničnih preskušanjih je največji odmerek odeviksibata pri zdravih odraslih osebah znašal 10 000 µg v enkratnem odmerku, brez vsakršnih neželenih posledic.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolniku uvesti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, druga zdravila za bolezni žolča, oznaka ATC: A05AX05

#### Mehanizem delovanja

Odeviksibat je reverzibilen, močan selektivni zaviralec ilealnega prenašalca žolčne kisline (ileal bile acid transporter – IBAT).

Odeviksibat deluje lokalno v distalnem ileumu tako, da zmanjša ponovni privzem žolčnih kislin in poveča očistek žolčnih kislin skozi debelo črevo, s čimer zniža koncentracijo žolčnih kislin v serumu. Obseg zmanjšanja žolčnih kislin v serumu ni povezan s sistemsko farmakokinetiko (pharmacokinetics - PK).

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost odeviksibata pri bolnikih z ALGS so ocenili v dveh preskušanjih faze 3. Študija A4250-012 (ASSERT) je bilo 24-tedensko, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje pri 52 bolnikih s potrjeno diagnozo ALGS. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1, da so prejeli bodisi 120 µg/kg/dan odeviksibata bodisi placebo, ter stratificirani po starosti ob randomizaciji (< 10 let in od ≥ 10 do < 18 let). Bolniki, ki so pri presejanem testu imeli ALT > 10 × zgornje meje normalne vrednosti (ZMN) ali celokupni bilirubin > 15 × ZMN, so bili iz preskušanja ASSERT izključeni.

Bolniki, ki so zaključili klinično preskušanje ASSERT, so bili primerni za vključitev v študijo A4250-015 (ASSERT-EXT), ki je bila 72-tedensko odprto podaljšano klinično preskušanje. Rezultate so analizirali za klinično preskušanje ASSERT in združeni za klinični preskušnji ASSERT in ASSERT-EXT, tako da predstavljajo 96 tednov zdravljenja bolnikov, ki so zaključili zdravljenje z odeviksibatom v obeh kliničnih preskušanjih.

Primarni opazovani dogodek v preskušanju ASSERT je bil sprememba ocene stopnje praskanja od izhodišča do 6. meseca (od 21. do 24. tedna) na podlagi najslabše ocene praskanja z uporabo instrumenta ObsRO (observer-reported outcome). Praskanje so ocenili enkrat zjutraj in enkrat zvečer z uporabo 5-stopenjske lestvice (0–4).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil sprememba koncentracije žolčnih kislin v serumu od izhodišča do povprečno 20. in 24. tedna. Dodatni sekundarni opazovani dogodki so zajemali spremembo parametrov spanja (ocenjenih s 5-stopenjsko lestvico (0–4)), koncentracije skupnega holesterola in klinične ocene ksantomov od izhodišča do konca zdravljenja.

Mediana (razpon) starosti bolnikov v preskušanju ASSERT je bila 5,45 (od 0,5 do 15,5) leta; 51,9 % je bilo moških in 48,1 % belcev. 92,3 % bolnikov je imelo mutacijo JAG1 (Jagged canonical NOTCH ligand 1), 7,7 % pa mutacijo NOTCH2. V izhodišču je 98,1 % bolnikov sočasno prejelo antipruritična zdravila, vključno z UDCA (88,5 %). Skupno 51 (98,1 %) od 52 bolnikov je imelo zmerno okvaro jeter, 1 (1,9 %) (v skupini s placebom) pa je imel hudo okvaro jeter razreda C glede na klasifikacijo po Child-Pughu. Izhodiščna povprečna vrednost (standardna deviacija - SD) ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (estimated glomerular filtration rate – eGFR) je bila 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Izhodiščne povprečne vrednosti (SD) koncentracije so bile za ALT 173,7 (84,48) e./l, AST 167,0 (83,22) e./l in celokupni bilirubin 55,14 (47,911) µmol/l. Izhodiščna povprečna (SD) ocena praskanja (razpon: 0–4) in koncentracija žolčnih kislin v serumu sta bili podobni pri bolnikih, ki so prejeli odeviksibat (2,80 [0,520] oziroma 237,4 [114,88] µmol/l), in pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,01 [0,636] oziroma 246,1 [120,53] µmol/l).

V preglednici 4 je pregled rezultatov spremembe povprečne ocene praskanja na podlagi ObsRO od izhodišča do 6. meseca (od 21. do 24. tedna) in rezultatov spremembe koncentracije žolčnih kislin v serumu od izhodišča do povprečno 20. in 24. tedna.

**Preglednica 4: Pregled ključnih rezultatov učinkovitosti odeviksibata v primerjavi s placebom v 24-tedenskem obdobju uporabe (ASSERT)**

|                                                                                                                        | <b>Placebo<br/>(N = 17)</b> | <b>Odeviksibat<br/>120 µg/kg/dan<br/>(N = 35)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Sprememba povprečne ocene praskanja<sup>a</sup> od izhodišča do 6. meseca (od 21. do 24. tedna) zdravljenja</b>     |                             |                                                   |
| Povprečna vrednost najmanjših kvadratov (95-% IZ) <sup>b</sup>                                                         | –0,80 (–1,27; –0,33)        | –1,69 (–2,04; –1,34)                              |
| Razlika v povprečni vrednosti najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom (95-% IZ) <sup>b</sup>                      |                             | –0,88 (–1,44; –0,33)                              |
| Dvostranska p-vrednost <sup>b</sup>                                                                                    |                             | 0,0025                                            |
| <b>Sprememba koncentracije žolčnih kislin v serumu (µmol/l) od izhodišča do povprečno 20. in 24. tedna zdravljenja</b> |                             |                                                   |
| Povprečna vrednost najmanjših kvadratov (95-% IZ) <sup>b</sup>                                                         | 22,39 (–34,75; 79,52)       | –90,35 (–1,33; –47,56)                            |
| Razlika v povprečni vrednosti najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom (95-% IZ) <sup>b</sup>                      |                             | –112,74 (–178,78; –46,69)                         |
| Dvostranska p-vrednost <sup>b</sup>                                                                                    |                             | 0,0012                                            |

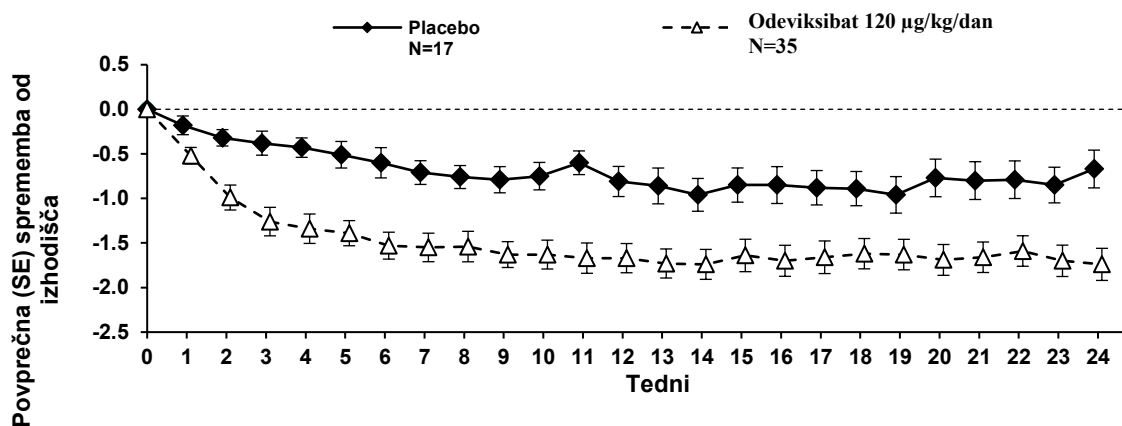
IZ: interval zaupanja

<sup>a</sup> Temelji na instrumentu ObsRO, ki je validirana stopenjska lestvica od 0 do 4, izpolnjena s strani skrbnikov (0 = nič, 4 = zelo hudo), kjer so spremembe  $\geq 1,0$  klinično pomembne

<sup>b</sup> Analize temeljijo na ponavljajočih se meritvah učinka na podlagi mešanega modela (Mixed Models for Repeated Measures – MMRM) z izhodiščno oceno praskanja ali izhodiščno koncentracijo žolčnih kislin v serumu (odvisno od opazovanega dogodka) kot kovariantu ter stratifikacijo po starosti ob izhodišču (< 10,  $\geq 10$  let), izhodiščno vrednostjo direktnega bilirubina (samo ocena praskanja), preskusno skupino, časom (meseči/obiski) in interakcijo med zdravljenjem in časom kot fiksnimi učinki.

Na slikah 1 in 2 so grafično prikazane povprečne spremembe (standard error - SE) povprečnih ocen praskanja bolnikov v posamezni preskusni skupini od izhodišča za vsak teden oziroma koncentracij žolčnih kislin v serumu v posamezni preskusni skupini od izhodišča za vsak mesec.

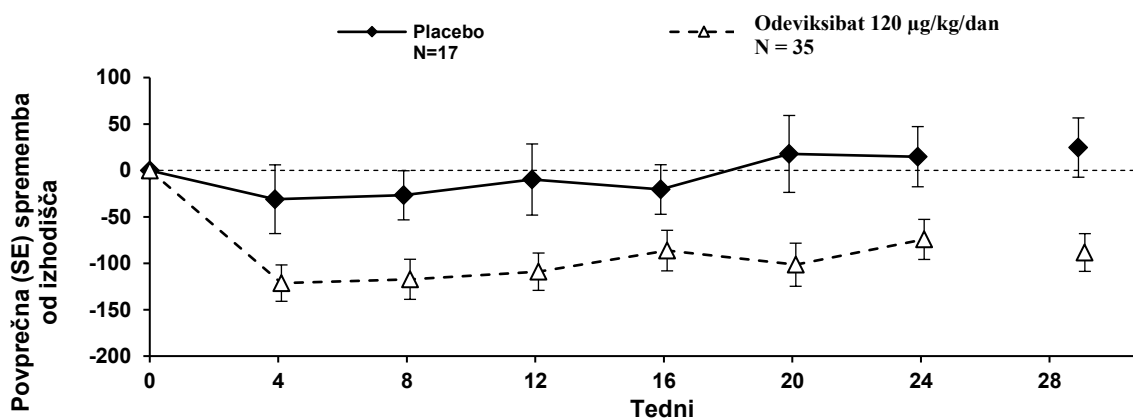
**Slika 1: Povprečna ( $\pm$  SE) sprememba ocene resnosti pruritusa (praskanja) v obdobju od izhodišča (ASSERT)**



Število bolnikov

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo       | 17 | 17 | 17 | 16 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 15 | 15 | 16 | 15 | 16 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 17 | 16 |
| 120 µg/kg/dan | 35 | 34 | 35 | 34 | 34 | 35 | 35 | 33 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 34 | 35 | 35 | 35 | 33 | 34 | 35 | 33 | 31 |

**Slika 2: Povprečna ( $\pm$  SE) sprememba koncentracije žolčne kisline v serumu ( $\mu$ mol/l) v obdobju od izhodišča (ASSERT)**



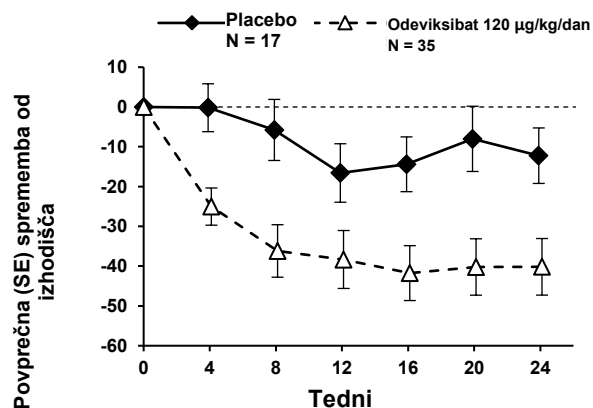
Število bolnikov

|               |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo       | 17 | 16 | 15 | 16 | 17 | 15 | 16 | 17 |
| 120 µg/kg/dan | 35 | 34 | 35 | 35 | 35 | 35 | 33 | 35 |

V skladu z rezultati izboljšanja resnosti pruritusa (praskanja) se je pri jemanju odeviksibata izboljšalo več parametrov spanja. Na sliki 3 so za vsak mesec grafično prikazane povprečne spremembe (SE) izboljšanja dveh parametrov spanja od izhodišča glede na preskušano skupino, vključno z odstotkom dni, ko je bila potrebna pomoč pri uspanjanju, in oceno utrujenosti čez dan. Podobne rezultate so skozi čas opažali tudi pri odstotku dni, ko je otrok potreboval pomiritev pred spanjem, in odstotku dni, ko je otrok spal s skrbnikom.

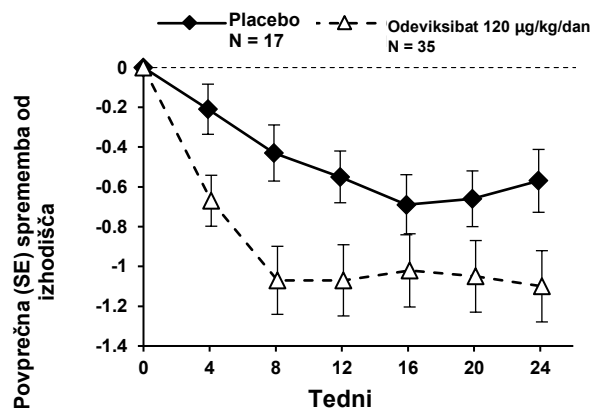
**Slika 3: Povprečna ( $\pm$  SE) sprememba parametrov spanja v obdobju od izhodišča (ASSERT)**

### Odstotek dni, ko je bila potrebna pomoč pri uspanju



|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| Število bolnikov |                      |
| Placebo          | 17 17 17 16 15 17 16 |
| 120 µg/kg/dan    | 35 33 34 33 34 34 33 |

### Ocena utrujenosti



|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| Število bolnikov |                      |
| Placebo          | 17 17 17 16 15 17 16 |
| 120 µg/kg/dan    | 35 34 34 34 33 35 34 |

72-tedensko obdobje zdravljenja v kliničnem preskušanju ASSERT-EXT je zaključilo skupno 44 (85 %) od 52 bolnikov, ki so prejeli odeviksibat v študijah 3. faze. Mediana trajanja zdravljenja z odeviksibatom pri 52 bolnikih v združenih študijah 3. faze je bila 99,79 tedna, zdravljenje pa je trajalo do 2,5 leta. Skupno je 45 (87 %) od 52 bolnikov prejelo odeviksibat > 72 tednov in 32 (64 %) bolnikov je zdravljenje prejelo > 96 tednov.

Nadaljnje zdravljenje z odeviksibatom v odmerku 120 µg/kg/dan v kliničnem preskušanju ASSERT-EXT je privedlo do dodatnega izboljšanja ocene pruritusa z rezultati združene populacije v obdobju od 69. do 72. tedna ( $n = 43$ ), ki so pokazali povprečno spremembo (SD) od izhodišča -1,95 (0,838). Pri tistih 31 bolnikih, ki so prejeli odeviksibat v obeh študijah 3. faze in so imeli na voljo podatke za analizo, so od 93. do 96. tedna opazili nadaljnje izboljšanje s povprečno (SD) spremembo od izhodišča -2,18 (0,876). Znižanje koncentracije žolčnih kislin v serumu se je ohranilo v 72. tednu, ko je bila povprečna sprememba od izhodišča -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml,  $n = 44$ ). Pri tistih 30 bolnikih, ki so prejeli odeviksibat v obeh študijah 3. faze in so imeli na voljo podatke za analizo v 96. tednu, je bila sprememba koncentracije žolčnih kislin v serumu od izhodišča 123,9 µmol/l (50,6 µg/ml). Izboljšanje parametrov spanja, koncentracije holesterola v serumu in ksantomov se je med dolgotrajnim zdravljenjem ohranilo.

### Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se odeviksibat minimalno absorbira; podatki o absolutni biološki uporabnosti pri ljudeh niso na voljo, ocenjena relativna biološka uporabnost pa je < 1 %. Najvišja koncentracija odeviksibata v plazmi ( $C_{max}$ ) je dosežena v 1 do 5 urah. Opažene izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih (starost od 0,756 do 17,1 leta; telesna masa od 5,6 do 58 kg) so omejene na vrednosti najnižje koncentracije; pri odmerku 120 µg/kg/dan so bile vrednosti najnižje koncentracije pod mejo zaznavnosti pri 40 % vzorcev bolnikov z ALGS. Povprečna vrednost  $C_{max}$  za odmerek 120 µg/kg/dan

pri pediatrični populaciji bolnikov z ALGS je 1,13 ng/ml, povprečna vrednost AUC pa je  $13,2 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ . Po odmerjanju enkrat na dan niso opazili kopičenja odeviksibata.

#### *Učinek hrane*

Sistemska izpostavljenost odeviksibatu ne napoveduje učinkovitosti. Prilagajanje odmerka zaradi učinka hrane ni potrebno. Pri jemanju odeviksibata sočasno z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (800–1000 kalorij s približno 50 % skupne kalorične vsebnosti obroka iz maščob) se je  $C_{\max}$  zmanjšala za približno 72 %,  $AUC_{0-24}$  pa za približno 62 % v primerjavi z jemanjem na tešče. Ko so odeviksibat posuli po jabolčni čežani, so opazili zmanjšanje  $C_{\max}$  za približno 39 %,  $AUC_{0-24}$  pa za približno 36 % v primerjavi z jemanjem na tešče. Ker ni povezave med farmakokinetiko in farmakodinamiko (pharmacodynamic - PD) in ker je pri mlajših otrokih treba vsebino kapsule odeviksibata posuti po hrani, se lahko odeviksibat jemlje skupaj s hrano.

#### Porazdelitev

Odeviksibat se na beljakovine človeške plazme veže v več kot 99 %. Povprečni volumen porazdelitve (V/F) pri bolnikih z ALGS je predvidoma 1160 l. Geometrijsko povprečje telesne mase prilagojeno za V/F pri ALGS je 57,9 l/kg.

#### Biotransformacija

Odeviksibat se pri ljudeh minimalno presnavlja.

#### Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 3000 µg radiooznačenega odeviksibata pri zdravih odraslih je bil povprečni odstotek izločenega uporabljenega odmerka v blatu 82,9 %; z urinom je bilo izločeno manj kot 0,002 %. Ugotovili so, da več kot 97 % radioaktivnosti v blatu izhaja iz nespremenjenega odeviksibata.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) pri bolnikih z ALGS je predvidoma 212 l/h, povprečni razpolovni čas pa približno 4,75 ure. Geometrijsko povprečje telesne mase prilagojeno za CL/F pri ALGS je 10,5 l/h/kg.

#### Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$  in  $AUC_{0-t}$  se povečujeta sorazmerno s povečevanjem odmerka; vendar zaradi velike interindividualne variabilnosti, ki znaša približno 40 %, sorazmernosti z odmerkom ni mogoče natančno oceniti.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Skladno z mehanizmom in mestom delovanja odeviksibata v prebavilih povezave med sistemsko izpostavljenostjo in kliničnimi učinki niso opazili. Prav tako ni bilo mogoče ugotoviti povezave med odmerkom in odzivom pri preučevanem razponu odmerkov 10–200 µg/kg/dan ter farmakodinamičnih parametrov 7α-hidroksi-4-holesten-3-onu (C4) in fibroblastnem rastnem faktorju 19 (FGF19).

#### Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik pri PK odeviksibata glede na starost, spol ali raso niso opazili.

#### *Okvara jeter*

Vsi bolniki z ALGS so imeli zaradi bolezni določeno stopnjo okvare jeter. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila farmakokinetika pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Bolniki z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) so imeli 77,0 % manjšo vrednost CL/F kot bolniki z blago okvaro jeter ali brez okvare jeter, izpostavljenost odeviksibatu pa je bila pri bolnikih z zmerno okvaro jeter

4- do 9-krat večja. Plazemska AUC pri odmerku 120 µg/kg/dan je pri bolnikih z okvaro razreda A po Child-Pughu znašala od 1,52 do 10,4 ng × h/ml, pri bolnikih z okvaro razreda B po Child-Pughu pa od 5,50 do 74,5 ng × h/ml. Čeprav so bile pri bolnikih z okvaro razreda B po Child-Pughu vrednosti CL/F nižje, vrednosti V/F pa višje kot pri drugih preiskovancih, niso opazili kopičenja odeviksibata, varnostni profil pa je bil pri obeh skupinah bolnikov primerljiv. Podatki za bolnike s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso na voljo.

#### *Okvara ledvic*

Kliničnih podatkov o bolnikih z okvaro ledvic ni, vendar se pričakuje, da je vpliv okvare ledvic zaradi nizke sistemske izpostavljenosti majhen, odeviksibat pa se ne izloča z urinom.

#### Študije *in vitro*

V študijah *in vitro* odeviksibat pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ali 2D6, vendar se je pokazalo, da je zaviralec CYP3A4/5.

Odeviksibat ne zavira prenašalcev P-gp, beljakovine odpornosti pri raku dojke (breast cancer resistance protein – BCRP), prenašalcev organskih anionov (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), prenašalcev organskih kationov (OCT2), prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov (multidrug and toxin extrusion transporter – MATE1 ali MATE2-K).

Odeviksibat je substrat izločevalnega prenašalca P-gp v prebavilih, vendar ni substrat BCRP.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Pri brejih belih novozelandskih kuncih so opazili zgodnjo kotitev/splav pri dveh samicah, ki sta prejemale odeviksibat v obdobju fetalne organogeneze pri izpostavljenosti, ki je bila enaka ali večja od 1,6-kratnika predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi skupne AUC<sub>0-24</sub> odeviksibata v plazmi). Pri vseh skupinah odmerkov so opazili zmanjšanje telesne mase in porabe hrane pri samici materi (prehodno pri izpostavljenosti, ki je bila 0,5-krat večja od predvidenega odmerka).

Že pri izpostavljenosti, ki je bila 0,5-krat večja od klinične izpostavljenosti ljudi (na podlagi skupne AUC<sub>0-24</sub> odeviksibata v plazmi), je bilo ugotovljeno, da je imelo 7 plodov (1,3 % vseh plodov samic, izpostavljenih odeviksibatu) v vseh skupinah odmerkov kardiovaskularne okvare (tj. divertikulum prekata, majhen prekat in razširjen aortni lok). Pri dajanju odeviksibata brejim podganam takšnih deformacij niso opazili. Zaradi ugotovitev pri kuncih vpliva odeviksibata na kardiovaskularni razvoj ni mogoče izključiti.

Odeviksibat ni vplival na sposobnost razmnoževanja, plodnost, razvoj zarodka in ploda ali na študije prenatalnega/postnatalnega razvoja pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila 133-krat večja od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi skupne AUC<sub>0-24</sub> odeviksibata v plazmi), vključno z mladiči (pri izpostavljenosti, ki je bila 63-krat večja od predvidene izpostavljenosti ljudi).

O izločanju odeviksibata v mleko pri živalih ni dovolj podatkov. Prisotnosti odeviksibata v mleku v študijah na živalih niso merili. Izpostavljenost je bila dokazana pri mladičih samic v laktaciji v študiji toksičnosti za prenatalni in postnatalni razvoj pri podganah (3,2–52,1 % koncentracije odeviksibata v plazmi pri samicah v laktaciji). Zato je možna prisotnost odeviksibata v materinem mleku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
hipromeloza

#### Ovojnica kapsule

*KAYFANDA 200 µg in 600 µg trde kapsule*

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

*KAYFANDA 400 µg in 1200 µg trde kapsule*

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

#### Črnilo

šelak  
propilenglikol  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnim pokrovčkom iz polipropilena in pripomočkom z zaščito pred poseganjem v zdravilo.  
Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz

Francija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/24/1854/001

EU/1/24/1854/002

EU/1/24/1854/003

EU/1/24/1854/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. september 2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

## **A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dolgovani podatki                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Neintervencijska postavtorizacijska študija o varnosti (Post authorisation safety study - PASS): Da bi dodatno raziskali dolgoročno varnost odeviksibata pri zdravljenju holestatskega pruritusa pri Alagillovem sindromu (ALGS) pri bolnikih, starih 6 mesecev ali starejših, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije, ki temeljijo na podatkih iz registra bolezni bolnikov, starih 6 mesecev ali starejših z Alagillovim sindromom (ALGS), zdravljenih z odeviksibatom. | Letna vmesna poročila je treba predložiti skupaj z letnimi ponovnimi ocenami. |
| Da bi zagotovili ustrezno spremljanje varnosti in učinkovitosti odeviksibata pri zdravljenju holestatskega pruritusa pri Alagillovem sindromu (ALGS) pri bolnikih, starih 6 mesecev ali starejših, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti letne posodobitve o kakršnih koli novih informacijah glede varnosti in učinkovitosti odeviksibata.                                                                                                                                                           | Letno (skupaj z letnimi ponovnimi ocenami).                                   |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA 200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 200 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

KAYFANDA 200 µg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI ZA 200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 200 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA 400 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 400 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

KAYFANDA 400 µg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI ZA 400 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 400 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA 600 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 600 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

KAYFANDA 600 µg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI ZA 600 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 600 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA 1200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 1200 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

KAYFANDA 1200 µg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI ZA 1200 MIKROGRAMOV****1. IME ZDRAVILA**

KAYFANDA 1200 mikrogramov trde kapsule  
odeviksibat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1854/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**KAYFANDA 200 mikrogramov trde kapsule**  
**KAYFANDA 400 mikrogramov trde kapsule**  
**KAYFANDA 600 mikrogramov trde kapsule**  
**KAYFANDA 1200 mikrogramov trde kapsule**  
odeviksibat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo KAYFANDA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KAYFANDA
3. Kako jemati zdravilo KAYFANDA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KAYFANDA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo KAYFANDA in za kaj ga uporabljamo**

### **Kaj je zdravilo KAYFANDA**

Zdravilo KAYFANDA vsebuje učinkovino odeviksibat. To je zdravilo, ki pomaga pri odstranjevanju žolčnih kislin, ki so prisotne v prebavni tekočini, imenovani žolč, ki nastaja v jetrih in pomaga razgraditi maščobe v črevesju. Potem ko pomagajo prebaviti hrano, se žolčne kisline privzamejo iz črevesja in se vrnejo nazaj v jetra.

### **Za kaj uporabljamo zdravilo KAYFANDA**

Zdravilo KAYFANDA uporabljamo za zdravljenje srbenja zaradi kopičenja žolča pri bolnikih, starih 6 mesecev ali starejših, ki imajo Alagillov sindrom (ALGS).

ALGS je redka genetska bolezen, ki lahko prizadene številne različne dele telesa, vključno z jetri, srcem, očmi, obrazom, okostjem, krvnimi žilami in ledvicami. Bolniki s tem sindromom imajo zmanjšan pretok žolča, zaradi česar pride do kopičenja žolčnih kislin v krvi in jetrih (holestaze), ki se sčasoma poslabša in ga pogosto spremlja hudo srbenje.

### **Kako zdravilo KAYFANDA (odeviksibat) deluje**

Učinkovina v zdravilu KAYFANDA, odeviksibat, zmanjša privzem žolčnih kislin iz črevesja. Tako se žolčne kisline lahko izločijo iz telesa z blatom in se ne kopičijo v jetrih. S tem odeviksibat zmanjša količino žolčnih kislin v krvi.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KAYFANDA**

### **Ne jemljite zdravila KAYFANDA**

- če ste alergični na odeviksibat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila KAYFANDA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate:

- hudo okvaro delovanja jeter
- zmanjšano delovanje želodca ali črevesja ali zmanjšan pretok žolčnih kislin med jetri, žolčnikom in tankim črevesom zaradi zdravil, kirurških posegov ali bolezni, ki niso ALGS. Navedene okvare lahko zmanjšajo učinek odeviksibata.

Če se med jemanjem zdravila KAYFANDA pojavi driska, se posvetujte z zdravnikom. Če imate drisko, pijte veliko tekočine, da preprečite dehidracijo.

Med zdravljenjem z zdravilom KAYFANDA lahko preiskave delovanja jeter pokažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom KAYFANDA bo zdravnik preveril delovanje jeter. Če imate zvišane vrednosti pri preiskavah delovanja jeter, vam bo zdravnik morda priporočil pogostejše spremljanje.

Pred in med zdravljenjem vam lahko zdravnik preveri vrednosti vitaminov A, D in E v krvi ter vrednost INR (mednarodno normalizirano razmerje, ki meri tveganje za krvavitve).

### **Otroci**

Uporaba zdravila KAYFANDA se ne priporoča za dojenčke, mlajše od 6 mesecev, ker ni znano, ali je zdravilo za to starostno skupino varno in učinkovito.

### **Druga zdravila in zdravilo KAYFANDA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravljenje z odeviksibatom lahko vpliva na absorpcijo v maščobah topnih vitaminov, kot so vitamini A, D in E.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila KAYFANDA se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Ni znano, ali se lahko odeviksibat izloča v materino mleko in vpliva na otroka. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali boste prenehali dojit ali se izognili zdravljenju z odeviksibatom, pri čemer bo upošteval prednosti dojenja za otroka in prednosti odeviksibata za mater.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo KAYFANDA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **3. Kako jemati zdravilo KAYFANDA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju progresivne bolezni jeter z zmanjšanim pretokom žolča.

#### **Koliko zdravila KAYFANDA morate vzeti**

- Odmerek odeviksibata je odvisen od telesne mase. Zdravnik bo določil ustrezno število in jakost kapsul, ki jih boste jemali.
- Priporočeni odmerek je 120 mikrogramov odeviksibata na kilogram telesne mase enkrat na dan (do največ 7200 mikrogramov enkrat na dan). Zdravnik vam lahko priporoči zmanjšanje odmerka na 40 mikrogramov odeviksibata na kilogram telesne mase enkrat na dan, če imate drisko, ki traja  $\geq 3$  dni, se šteje za hudo ali zahteva intravensko nadomeščanje tekočine.

Če se stanje po šestih mesecih neprekinjenega dnevnega zdravljenja ne izboljša, vam bo zdravnik priporočil alternativno zdravljenje.

#### **Kako uporabljati zdravilo KAYFANDA**

Kapsule jemljite enkrat dnevno zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje.

Vse kapsule lahko pogoltnete cele s kozarcem vode ali jih odprete in vsebino posujete po hrani ali stresete v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika (na primer materino mleko, formula za dojenčke ali voda).

Večje kapsule z 200 in 600 mikrogrami naj bi predvidoma odprli in vsebino posuli po hrani ali stresli v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika, lahko pa jih pogoltnete tudi cele.

Manjše kapsule s 400 in 1200 mikrogrami naj bi predvidoma pogoltnili cele, lahko pa jih tudi odprete in vsebino posujete po hrani ali stresete v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika.

Podrobna navodila za odpiranje kapsul in posipanje vsebine po hrani ali stresanje v tekočino so na koncu tega navodila za uporabo.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila KAYFANDA, kot bi smeli**

Če menite, da ste vzeli prevelik odmerek zdravila KAYFANDA, se posvetujte z zdravnikom.

Možni simptomi prevelikega odmerka so driska ter težave z želodcem in črevesjem.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo KAYFANDA**

Če ste pozabili vzeti zdravilo KAYFANDA, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko je mogoče, ampak ne vzemite več kot en odmerek na dan.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo KAYFANDA**

Ne prenehajte jemati zdravila KAYFANDA, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

**zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- bolečina v trebuhu

**pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- povečana jetra

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila KAYFANDA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

#### 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

##### Kaj vsebuje zdravilo KAYFANDA

- Učinkovina je odeviksibat.  
Ena trda kapsula 200 mikrogramov zdravila KAYFANDA vsebuje 200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).  
Ena trda kapsula 400 mikrogramov zdravila KAYFANDA vsebuje 400 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).  
Ena trda kapsula 600 mikrogramov zdravila KAYFANDA vsebuje 600 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).  
Ena trda kapsula 1200 mikrogramov zdravila KAYFANDA vsebuje 1200 mikrogramov odeviksibata (kot seskvihidrat).
- Druge sestavine zdravila so:

##### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza, hipromeloza

### Ovojnica kapsule

KAYFANDA 200 mikrogramov in 600 mikrogramov trde kapsule  
hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

KAYFANDA 400 mikrogramov in 1200 mikrogramov trde kapsule  
hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

### Črnilo

šelak, propilenglikol, črni železov oksid (E172)

### **Izgled zdravila KAYFANDA in vsebina pakiranja**

KAYFANDA 200 mikrogramov trde kapsule:

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

KAYFANDA 400 mikrogramov trde kapsule:

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in belim neprosojnim telesom; z oznako „A400“, odtisnjeno s črnim črnilom.

KAYFANDA 600 mikrogramov trde kapsule:

Kapsula velikosti 0 (21,7 mm × 7,64 mm) s slonokoščeno belim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A600“, odtisnjeno s črnim črnilom.

KAYFANDA 1200 mikrogramov trde kapsule:

Kapsula velikosti 3 (15,9 mm × 5,82 mm) z oranžnim neprosojnim pokrovčkom in telesom; z oznako „A1200“, odtisnjeno s črnim črnilom.

Trde kapsule KAYFANDA so pakirane v plastenko (plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE)) z za otroke varnim pokrovčkom iz polipropilena in pripomočkom z zaščito pred poseganjem v zdravilo. Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Pariz  
Francija

### **Proizvajalec**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

**Italia**  
Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

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

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

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

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**  
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**Deutschland, Österreich**  
Ipsen Pharma GmbH  
Deutschland  
Tel: +49 89 2620 432 89

**Eesti**  
Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 984 3324

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

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

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

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

**Latvija**  
Ipsen Pharma representative office  
Tel: + 371 67622233

**Lietuva**  
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel: +370 700 33305

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

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

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

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

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

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

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

#### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.  
Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

## **Drugi viri informacij**

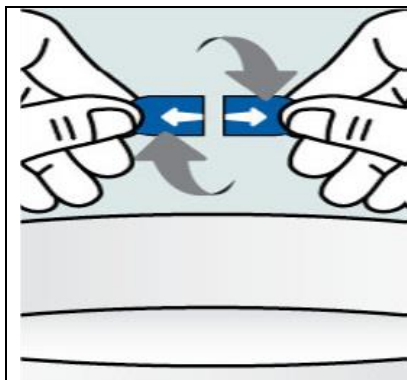
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Navodila

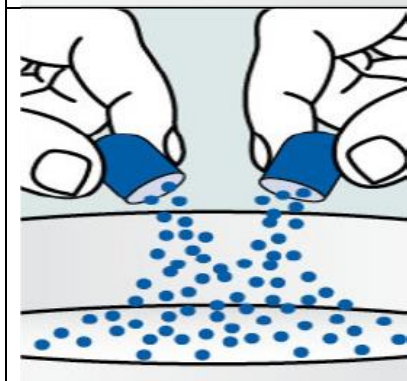
### Navodila za odpiranje kapsul in posipanje vsebine po hrani

1. korak: V skledo dajte majhno količino mehke hrane (2 jušni žlici/30 ml jogurta, jabolčne čežane, bananinega ali korenčkovega pireja, čokoladnega pudinga, mlečnega riža ali ovsene kaše). Hrana mora imeti sobno ali nižjo temperaturo.



2. korak:

- Kapsulo držite vodoravno na obeh koncih, zasučite konca v nasprotnih smereh.



3. korak:

- Povlecite narazen, da se vsebina izprazni v skledo z mehko hrano.
- Nežno potrkajte po kapsuli, da se iztresejo vse pelete.
- Če odmerek zahteva več kot eno kapsulo, ponovite prejšnji korak.



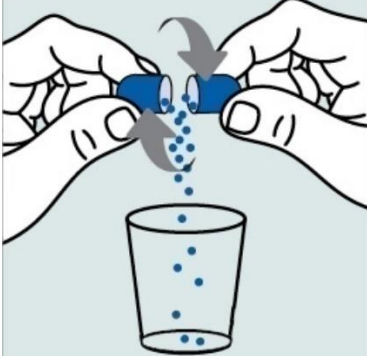
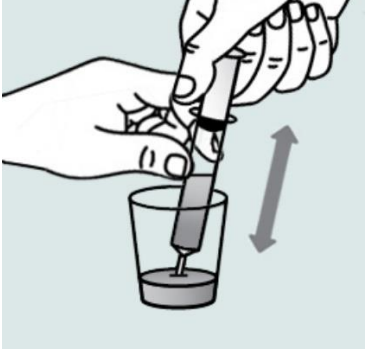
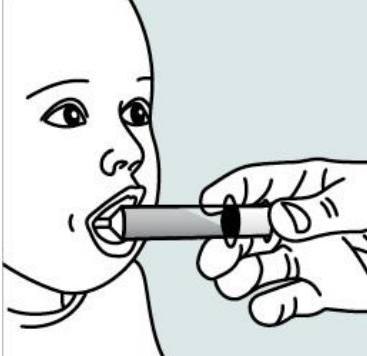
4. korak:

- Vsebino kapsule nežno vmešajte v mehko hrano.

- Zaužijte celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi ne shranjujte za poznejšo uporabo.
- Po odmerku popijte kozarec vode.
- Zavrzite vse prazne ovojnice kapsul.

## Navodila za odpiranje kapsul in stresanje vsebine v tekočino, ki je primerna glede na starost bolnika

Če doma nimate ustrezne peroralne brizge za dajanje zdravila, se glede tega posvetujte v lekarni.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>1. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapsulo držite vodoravno na obeh koncih, zasučite konca v nasprotnih smereh.</li> <li>• Povlecite narazen in izpraznite vsebino v majhno skodelico ali kozarec. Pelete ne bodo mogle skozi odprtino stekleničke ali lončka za pitje z ustnikom.</li> <li>• Nežno potrkajte po kapsuli, da se iztresejo vse pelete. Če odmerek zahteva več kot eno kapsulo, ponovite ta korak.</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodajte 1 čajno žličko (5 ml) tekočine, ki je glede na starost primerna (na primer materino mleko, formula za dojenčke ali voda).</li> <li>• Pelete pustite v tekočini približno 5 minut, da se popolnoma namočijo (pelete se v tekočini ne bodo raztopile).</li> </ul>                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>2. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po 5 minutah celotno konico peroralne brizge dajte v skodelico za mešanje.</li> <li>• Počasi vlecite bat brizge, da v brizgo povlečete zmes tekočine in pelet. Nežno potisnite bat nazaj navzdol, da iztisnete zmes tekočine in pelet nazaj v skodelico za mešanje. Ta korak ponovite od 2- do 3-krat da zagotovite, da se vse pelete zmešajo s tekočino.</li> </ul>                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>3. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V peroralno brizgo potegnite celotno vsebino, tako da povlečete bat na koncu brizge.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>4. korak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konico peroralne brizge vstavite v sprednji del otrokovih ust med jezik in stranski del ust, nato pa nežno potisnite bat, da izbrizgate zmes tekočine in pelet med otrokov jezik in stranski del ust. Zmesi tekočine in pelet ne smete izbrizgati v zadnji del otrokovega grla, saj bi se otrok lahko začel daviti ali dušiti.</li> </ul>                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• V primeru, da v skodelici za mešanje ostane še kaj zmesi pelet in tekočine, ponavljajte 3. in 4. korak, dokler otroku ne daste celotnega odmerka.</li> <li>• Otroku dajte celotni odmerek takoj po mešanju. Zmesi tekočine in pelet ne shranjujte za poznejšo uporabo.</li> <li>• Po odmerku otroku dajte materino mleko, formulo za dojenčke ali drugo tekočino, ki je primerna starosti otroka.</li> <li>• Zavrzite vse prazne ovojnice kapsul.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |