

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 rozpocząć 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 minimalne stężenia w osoczu i 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

Krażenie 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).

Kontrolowanie czynności wątroby

Podczas leczenia odewiksybatem obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i gamma-glutamylotransferazy (γ -GT) (patrz punkt 4.8). Obecnie nie jest znane znaczenie kliniczne ani długoterminowy wpływ tych działań. Zaleca się kontrolę czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania odewiksybatu oraz 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby.

Wchłanianie 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 ryfampicyną.

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 (11,5%).

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	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*	ból brzucha ^{a*} , wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność enzymu wątrobowego ^b

^aW tym ból w nadbrzuchu

^bW tym zwiększona aktywność enzymu wątrobowego, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (patrz punkt 4.4)

*Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

PFIC

Działania niepożądane w postaci biegunki występowały z częstością 11,5% u pacjentów z ALGS leczonych odewiksybatem. Mediana czasu do wystąpienia biegunki wyniosła 14,5 dnia, a mediana czasu trwania biegunki 4 dni.

U 5,8% pacjentów wystąpiła istotna klinicznie biegunka utrzymująca się przez 3 dni lub dłużej bez innej etiologii (patrz punkt 4.4). Nie odnotowano żadnych przerw w leczeniu ani przerywania leczenia z powodu biegunki.

Działania niepożądane w postaci bólu brzucha i wymiotów zgłoszono odpowiednio u 7,7% i 3,8% pacjentów; żadnemu nie towarzyszyły działania niepożądane w postaci biegunki. Mediana czasu do wystąpienia bólu brzucha wyniosła 1,5 dnia, a mediana czasu trwania bólu brzucha wyniosła 6 dni. W przypadku wymiotów mediana czasu do wystąpienia wymiotów wyniosła 2,5 dnia, a mediana czasu trwania wymiotów wyniosła 13,5 dnia. Z wyjątkiem jednego przypadku przerywania leczenia z powodu bólu brzucha, nie odnotowano żadnych innych przerw lub przerywania leczenia z powodu bólu brzucha lub wymiotów.

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 wychwyty 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 AIAT była >10 × górna granica normy (GGN) lub stężenie bilirubiny całkowitej >15 × GGN podczas badania przesiewowego, zostali wykluczeni z badania ASSERT.

Pierwszorzędownym 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 AIAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej

wynosiły odpowiednio: 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l i 55,14 (47,911) $\mu\text{mol/L}$. 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] $\mu\text{mol/l}$) oraz pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,01 [0.636] i 246.1 [120.53] $\mu\text{mol/l}$).

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 $\mu\text{g/kg}$ 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 Dwustronna wartość p ^b		-0,88 (-1,44; -0,33) 0,0025
Zmiana względem punktu wyjściowego w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) 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 Dwustronna wartość p ^b		-112,74 (-178,78; -46,69) 0,0012

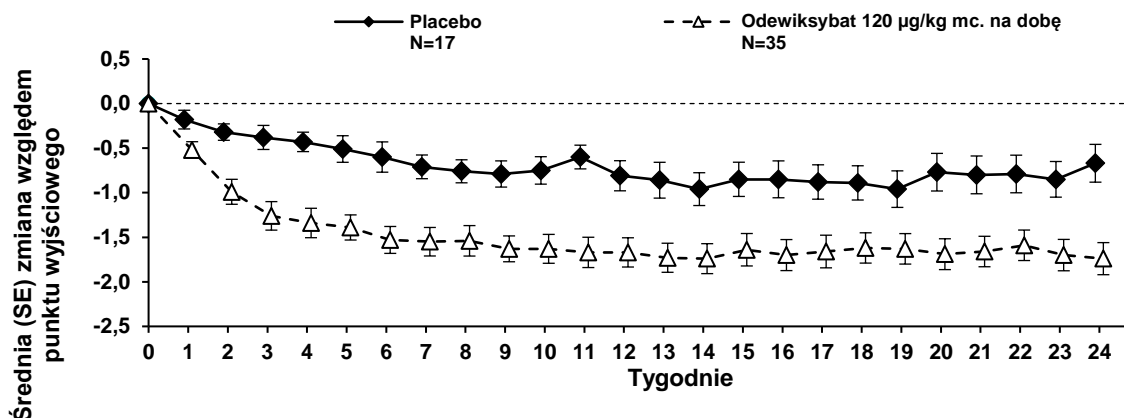
CI: przedział ufności; LSM = średnie najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Means*)

^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.

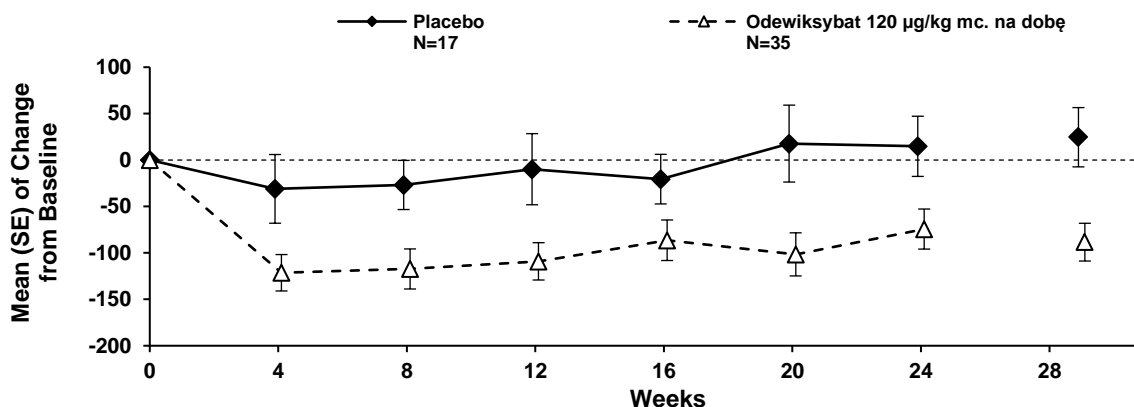
Rycina 1: Średnia (\pm SE) zmiana oceny nasilenia świądu (drapania) w czasie względem punktu wyjściowego (ASSERT)



Liczba pacjentów

Placebo	17	17	17	16	17	17	17	17	17	16	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	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)

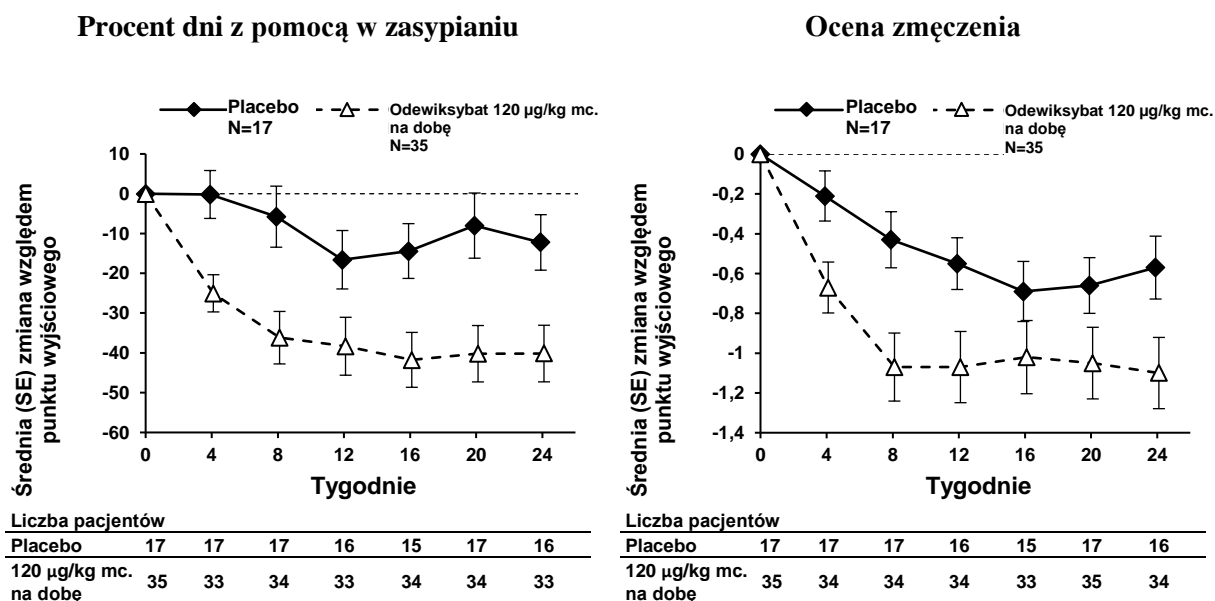


Liczba pacjentów

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) odewiksybat 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)



Badanie A4250-015 (ASSERT-EXT) było 72-tygodniowym badaniem kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem jednej grupy pacjentów z ALGS, którzy ukończyli badanie ASSERT. Kontynuacja leczenia odewiksybatem w dawce 120 µg/kg mc. na dobę w badaniu ASSERT-EXT prowadziła do dalszej poprawy w ocenie świądu i parametrów snu oraz zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy, co utrzymywało się przez 72 tygodnie leczenia. Obserwowano poprawę względem punktu wyjściowego w tych punktach końcowych u pacjentów, którzy otrzymali placebo w badaniu ASSERT. W badaniu ASSERT-EXT, 42 z 50 pacjentów otrzymywało odewiksybat przez ponad 72 tygodnie; 6 pacjentów przerwało leczenie odewiksybatem przed upływem 72 tygodni.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia 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 \times 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 AUC_{0-24} odpowiednio o około 72% i 62% w porównaniu z podawaniem na czczo. W przypadku wsypania odewiksybatu do musu jabłkowego obserwowano spadek C_{max} i AUC_{0-24} odpowiednio o około 39% i 36% w porównaniu z podawaniem na czczo. Biorąc pod uwagę brak zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej i konieczność wsypania 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 niezmienną 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.

Liniiowość lub nieliniiowość

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 7 α -hydroksy-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 wyniosło 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. uchylek 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

3 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
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

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: 19.09.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

wrzesień 2024 r.

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