

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA 200 micrograme capsule
KAYFANDA 400 micrograme capsule
KAYFANDA 600 micrograme capsule
KAYFANDA 1200 micrograme capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

KAYFANDA 200 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 200 micrograme.

KAYFANDA 400 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 400 micrograme.

KAYFANDA 600 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 600 micrograme.

KAYFANDA 1200 µg capsule

Fiecare capsulă conține sesquihidrat de odeixibat, echivalent cu odeixibat 1200 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

KAYFANDA 200 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm), având capac opac sidefiu și corp opac de culoare albă; inscripționată cu „A200” cu cerneală neagră.

KAYFANDA 400 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac opac portocaliu și corp opac de culoare albă; inscripționată cu „A400” cu cerneală neagră.

KAYFANDA 600 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac și corp opace, sidefii; inscripționată cu „A600” cu cerneală neagră.

KAYFANDA 1200 µg capsule

Capsulă de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac și corp opace, de culoare portocalie; inscripționată cu „A1200” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KAYFANDA este indicat pentru tratamentul pruritului colestatic asociat sindromului Allagille (SALG) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul SALG.

Doze

Doza recomandată de odevixibat este de 120 µg/kg, administrată pe cale orală o dată pe zi, dimineața. Odevixibat se poate administra cu sau fără alimente.

Tabelul 1 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ 120 µg/kg/zi, cu o doză zilnică maximă de 7200 µg pe zi.

Tabelul 1: Numărul de capsule de odevixibat necesare pentru a atinge doza nominală de 120 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Doza totală în µg	Numărul de capsule de 600 µg		Numărul de capsule de 1 200 µg
între 4 și < 7,5	600	1	sau	Nu se aplică (N/A)
între 7,5 și < 12,5	1200	2	sau	1
între 12,5 și < 17,5	1800	3	sau	(N/A)
între 17,5 și < 25,5	2400	4	sau	2
între 25,5 și < 35,5	3600	6	sau	3
între 35,5 și < 45,5	4800	8	sau	4
între 45,5 și < 55,5	6000	10	sau	5
≤ 55,5	7200	12	sau	6

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu **litere îngroșate** sunt recomandate în funcție de ușurința în administrare prevăzută. Dacă este necesar, doza nominală se poate obține prin combinarea oricăroră dintre cele 4 concentrații.

Reducerea dozei

Reducerea dozei la 40 µg/kg/zi poate fi luată în considerare dacă apar probleme de tolerabilitate și anume, diaree care durează mai mult de 3 zile este considerată severă sau poate necesita hidratare intravenoasă (vezi pct. 4.4), în absența altor cauze. Odată ce problemele de tolerabilitate se stabilizează, doza trebuie să fie crescută la 120 µg/kg/zi.

Tabelul 2 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ de 40 µg/kg/zi.

Tabel 2: Numărul de capsule de odevixibat necesare pentru a atinge doza nominală de 40 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Doza totală în µg	Numărul de capsule de 200 µg		Numărul de capsule de 400 µg
4 to < 7.5	200	1	sau	N/A
7.5 to < 12.5	400	2	sau	1
12.5 to < 17.5	600	3	sau	N/A
17.5 to < 25.5	800	4	sau	2
25.5 to < 35.5	1 200	6	sau	3
35.5 to < 45.5	1 600	8	sau	4

45.5 to < 55.5	2 000	10	sau	5
≥ 55.5	2 400	12	sau	6

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu **litere îngroșate** sunt recomandate pe baza simplității previzionate a administrării. Dacă este necesar, doza nominală se poate obține prin combinarea oricăroră dintre cele 4 concentrații.

Se va avea în vedere un tratament alternativ la pacienții la care nu se poate determina un beneficiu terapeutic după 6 luni de tratament zilnic continuu cu odevixibat.

Doze omise

Dacă a fost omisă o doză de odevixibat, pacientul trebuie să ia doza uitată cât mai curând, fără să depășească o doză pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea odevixibat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă. Cu toate acestea, din cauza concentrațiilor plasmatice minime și a excreției renale neglijabile, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Nu există suficiente studii ale odevixibat privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Datorită absorbției scăzute, nu este necesară o ajustare a dozei. Se recomandă o monitorizare mai atentă a pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal sau progresie spre decompensare (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea odevixibatului la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

KAYFANDA este indicat administrării orale. Se va administra cu sau fără alimente, dimineața (vezi pct. 5.2).

Capsulele mai mari, cu concentrații de 200 µg și de 600 µg sunt destinate să fie deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau într-un lichid, dar pot fi înghițite întregi.

Capsulele mai mici, cu concentrații de 400 µg și de 1200 µg sunt destinate să fie înghițite întregi, dar pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau într-un lichid.

În cazul în care capsula va fi înghițită întreagă, pacientul trebuie instruit să o administreze cu un pahar cu apă, dimineața.

Administrarea în alimente moi

Pentru deschiderea capsulelor și presărarea pe alimente moi, pacientul/ îngrijitorul trebuie instruit:

- să pună o cantitate mică (30 ml/2 linguri) de alimente moi (iaurt, sos de mere, terci de ovăz, piure de banane, piure de morcov, budincă cu gust de ciocolată sau budincă de orez) într-un bol. Alimentele trebuie să fie la temperatura camerei sau la o temperatură mai mică;
- să țină capsula de ambele capete, în poziție orizontală, să rotească capacul și corpul în direcții opuse și să o desfacă pentru a elibera peletele în bolul cu alimentele moi. Capsula trebuie lovită ușor pentru a asigura că ies toate peletele;
- să repete etapa anterioară dacă doza necesită mai mult de o capsulă;
- să omogenizeze ușor peletele cu o lingură în alimentele moi;

- să administreze toată doza imediat după omogenizare. A nu se păstra amestecul pentru utilizare ulterioară.
- să bea un pahar cu apă după administrarea dozei;
- să arunce toate învelișurile goale ale capsulei.

Administrarea în lichide (necesită utilizarea unei seringi)

Pentru deschiderea capsulelor și presărarea într-un lichid, pacientul/îngrijitorul trebuie instruit:

- să țină capsula de ambele capete, în poziție orizontală, să rotească capacul și corpul în direcții opuse și să o desfacă pentru a elibera peletele într-o cană mică de amestecare. Capsula trebuie lovită ușor pentru a asigura că ies toate peletele;
- să repete etapa anterioară dacă doza necesită mai mult de o capsulă;
- să adauge 1 linguriță (5 ml) dintr-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formulă pentru sugari sau apă). Să lase peletele să stea în lichid timp de aproximativ 5 minute pentru a permite umezirea completă (peletele nu se vor dizolva).
- după 5 minute, să pună vârful seringii pentru administrare orală complet în cana de amestecare. Să tragă încet pistonul seringii în sus pentru a extrage amestecul de lichid/pelete în seringă. Să împingă ușor pistonul din nou în jos pentru a elimina amestecul de lichid/pelete înapoi în cana de amestecare. Să repete acest lucru de 2 până la 3 ori pentru a asigura amestecarea completă a peletelor în lichid (peletele nu se vor dizolva).
- să extragă întregul conținut în seringă trăgând pistonul de la capătul seringii.
- să pună vârful seringii în partea din față a gurii copilului, între limbă și partea laterală a gurii, apoi să împingă ușor pistonul în jos pentru a elibera amestecul de lichid/pelete între limba copilului și partea laterală a gurii. A nu se elibera lichidul/peletele în partea din spate a gâtului copilului, deoarece acest lucru ar putea provoca reflexul de vomă sau sufocarea.
- dacă în recipientul de amestecare rămâne orice amestec de lichid/pelete, să repete etapa anterioară până când a fost administrată întreaga doză. Amestecul nu trebuie păstrat pentru utilizare ulterioară.
- după doză, să dea copilului lapte matern, formulă pentru sugari sau un alt lichid adecvat vârstei.
- să arunce toate învelișurile goale ale capsulei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Circulația entero-hepatică

Mecanismul de acțiune al odevixibatului necesită ca circulația entero-hepatică a acizilor biliari și transportul sărurilor biliare în canalicule să fie menținute. Afecțiunile, medicamentele sau procedurile chirurgicale care reduc fie motilitatea gastro-intestinală, fie circulația entero-hepatică a acizilor biliari, inclusiv transportul sărurilor biliare în canaliculele biliare, au potențialul de a reduce eficacitatea odevixibat.

Diareea

Diareea a fost raportată ca reacție adversă frecventă asociată utilizării de odevixibat. Diareea poate duce la deshidratare. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a asigura hidratarea corespunzătoare pe durata episoadelor de diaree (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției hepatice

A fost observată o creștere a concentrațiilor de aspartat aminotransferază (AST) , alanin aminotransferază (ALT) și gama-glutamyl transferază (GGT) la tratamentul cu odevixibat (vezi pct. 4.8). Relevanța clinică și impactul pe termen lung al acestor evenimente nu sunt cunoscute în prezent. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la inițierea tratamentului cu KAYFANDA și la 6 săptămâni după inițiere.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) nu au fost incluși în studii (vezi pct. 5.2).

Trebuie luate în considerare efectuare periodică de teste ale funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Absorbția vitaminelor liposolubile

Evaluarea concentrațiilor serice ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E) și a raportului internațional normalizat (INR) este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea administrării KAYFANDA, cu monitorizare conform practicii clinice standard. Dacă este diagnosticată deficiența de vitamine liposolubile, trebuie prescrisă terapie suplimentară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vitamine liposolubile

În studiile clinice, la unii pacienți tratați cu odevixibat s-au observat concentrații plasmatice reduse ale vitaminelor liposolubile. Concentrații plasmatice ale vitaminelor liposolubile trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni mediate de transportori

Odevixibatul este un substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina-P (gp-P). La subiecții adulți sănătoși, administrarea concomitentă a itraconazol, un inhibitor puternic al gp-P, a mărit expunerea plasmatică corespunzătoare unei doze unice de odevixibat 7200 μg cu aproximativ 50-60 %. Această creștere nu este considerată relevantă clinic. *In vitro* nu s-au identificat alte interacțiuni potențial relevante, mediate de transportori (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni mediate de citocromul (CYP) P450

In vitro, odevixibatul nu a avut efect inductor asupra enzimelor citocromului CYP (vezi pct. 5.2).

În studiile *in vitro*, s-a demonstrat că odevixibatul este inhibitor al CYP3A4/5 (vezi pct. 5.2).

La subiecții adulți sănătoși, administrarea concomitentă de odevixibat a dus la scăderea cu 30 % a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a midazolamului administrat oral (un substrat al CYP3A4) și a expunerii la 1-OH-midazolam cu mai puțin de 20 %, care nu este considerată relevantă clinic.

Acid ursodeoxicolic (AUDC) și rifampicină

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu acid ursodeoxicolic (AUDC) și rifampicină.

Medicamente lipofile

Într-un studiu privind interacțiunile cu un contraceptiv oral combinat lipofil care conținea etinilestradiol (EE) (0,03 mg) și levonorgestrel (LVN) (0,15 mg), efectuat la femei adulte sănătoase, utilizarea concomitentă a odevixibatului nu a avut niciun impact asupra valorii ASC pentru LVN și a scăzut valoarea ASC pentru EE cu 17%, ceea ce nu este considerat relevant din punct de vedere clinic. Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente lipofile, prin urmare, nu poate fi exclus un efect asupra absorbției altor medicamente liposolubile.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți. Nu se așteaptă diferențe între pacienții adulți și copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu KAYFANDA.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea odevixibatului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Odevixibat nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă odevixibatul sau metaboliții lui se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția odevixibatului în laptele animalelor (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri/de a se abține de la tratamentul cu odevixibat, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității sau funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Odevixibat nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate pe pacienți tratați cu odevixibat, reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost diareea, 11,5 % din pacienții cu SALG.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă lista reacțiilor adverse identificate la pacienții cu SALG.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme, organe și frecvență. Frecvența este definită conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse raportate la pacienții cu SALG

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	diaree	durere abdominală ^{a*} , vărsături*
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale enzimelor hepatice ^b

^aInclude durere în etajul abdominal superior

^bInclude valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori crescute ale gamma-glutamyl-transferazei, vezi pct. 4.4.

*Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse gastro-intestinale

Diareea ca reacție adversă a survenit cu o frecvență de 11 % la pacienții cu SALG tratați cu odevixibat. Intervalul median până la primul debut al diareei a fost de 14,5 zile, iar durata media a fost de 4 zile.

Diaree semnificativă clinic, care a persistat timp de 3 zile sau mai multe fără nicio altă etiologie a fost raportată de 5,8 % dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate întreruperi sau discontinuități datorate diareei.

Reacțiile adverse de durere abdominală și vărsături au fost raportate de 7,7% și, respectiv 3,8% dintre pacienți; niciunul nu a fost concomitent cu reacții adverse de diaree. Timpul mediu până la apariția durerii abdominale a fost de 1,5 zile și durata medie a fost de 6 zile. Pentru vărsături, timpul mediu până la debut a fost de 2,5 zile, iar durata medie a fost de 13,5 zile. Cu excepția unei întreruperi de tratament pentru durerile abdominale, nu au existat alte întreruperi sau întreruperi ale tratamentului din cauza durerii abdominale sau vărsăturilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la simptome care sunt consecința intensificării efectelor farmacodinamice cunoscute ale medicamentului, în principal diaree.

Doza maximă administrată subiecților adulți sănătoși în studiile clinice a fost odevixibat 10000 μg, în doză unică, fără niciun fel de consecințe adverse.

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie să primească tratament simptomatic și se vor institui măsuri de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tratamente biliare și hepatice, alte medicamente pentru tratament biliar, codul ATC: A05AX05

Mecanism de acțiune

Odevixibatul este un inhibitor selectiv, puternic și reversibil al transportorului de acid biliar la nivelul ileonului (IBAT).

Odevixibatul acționează local la nivelul ileonului distal pentru a reduce recaptarea acizilor biliari și a mări eliminarea lor prin colon, reducând concentrația serică a acizilor biliari. Amploarea reducerii concentrației serice a acizilor biliari serici nu se corelează cu farmacocinetica sistemică.

Eficacitate clinică

Eficacitatea odevixibat la pacienții cu SALG a fost evaluată în cadrul a două studii de fază 3. Studiul A4250-012 (ASSERT) a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat pe 52 de pacienți cu un diagnostic confirmat de SALG. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 la odevixibat 120 µg/kg /zi sau placebo și au fost stratificați în funcție de vârstă la randomizare (< 10 ani și ≥ 10 până la < 18 ani). Pacienții cu o valoare ALT > 10 × limita superioară a valorii normale (LSVN) sau o valoare a bilirubinei totale > 15 × LSVN la selecție au fost excluși din Studiul SALG 1.

Criteriul principal al ASSERT a fost modificarea scorului de severitate a scărpinatului față de momentul inițial în luna 6 (săptămânile 21 până la 24) pe baza celui mai slab scor de scărpinat, folosind un instrument de rezultat raportat de observator (ObsRO). Scărpinatul a fost evaluat o dată dimineața și o dată seara, folosind o scară în 5 puncte (0-4).

Modificarea nivelurilor serice de acid biliar, față de momentul inițial, la media săptămânilor 20 și 24 a reprezentat criteriul secundar cheie. Criteriile secundare suplimentare au inclus modificarea, față de momentul inițial, la sfârșitul tratamentului, a parametrilor de somn (evaluați folosind o scară în 5 puncte (0-4)), concentrația de colesterol total și evaluarea xantoamelor de către clinician.

Vârsta mediană (interval) a pacienților din ASSERT a fost de 5,45 (0,5 până la 15,5) ani; 51,9 % erau de sex masculin și 82,7 % erau albi. 92,3 % dintre pacienți prezentau mutația Jagged canonical NOTCH ligand 1 (JAG1) și 7,7 % prezentau mutația NOTCH2. La momentul inițial, 98,1 % dintre pacienți erau tratați cu medicamente antipruriginoase concomitente, inclusiv UDCA (88,5 %). În general, 51 (98,1 %) dintre cei 52 de pacienți aveau insuficiență hepatică moderată și 1 (1,9 %) (grupul cu placebo) aveau insuficiență hepatică severă, clasa C conform clasificării Child-Pugh. Valorile medii (deviație standard [DS]) inițiale ale ratei de filtrare glomerulară (RFG_e) au fost de 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Valorile medii (DS) inițiale ale ALT, AST și bilirubinei totale au fost de 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l și, respectiv, 55,14 (47,911) µmol/l. Scorul mediu inițial (DS) al scărpinatului (interval: 0-4) și nivelurile serice ale acizilor biliari au fost similare la pacienții tratați cu odevixibat (2,80 [0,520] și, respectiv, 237,4 [114,88] µmol/l) și la pacienții tratați cu placebo (3,01 [0,636] și, respectiv, 246,1 [120,53] µmol/l).

Tabelul 4 prezintă rezultatele modificării scorului mediu al scărpinatului, față de momentul inițial, pe baza evaluărilor cu instrumentul de tip ObsRO, până la luna 6 (săptămânile 21 până la 24) și rezultatele modificării acizilor biliari serici, față de momentul inițial, la media săptămânilor 20 și 24.

Tabelul 4: Comparație între principalele rezultate de eficacitate pentru odevixibat față de placebo pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament (ASSERT)

	Placebo (N=17)	Odevixibat 120 µg/kg/zi (N=35)
Modificarea scorului mediu al scărpînăului^a, față de momentul inițial, până la luna 6 (săptămânile 21 până la 24) de tratament		
Media CMMP (95% ÎÎ) ^b	-0,80 (-1,27 - 0,33)	-1,69 (-2,04 - 1,34)
Diferența mediei CMMP față de placebo (ÎÎ 95 %)		-0,88 (-1,44, -0,33)
Valoare p bilaterală ^a		0,0025
Modificarea concentrației serice de acizi biliari (µmol/l), față de momentul inițial, la media săptămânilor 20 și 24 de tratament		
Media CMMP (95% ÎÎ) ^b	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33, - 47,56)
Diferența mediei CMMP față de placebo (ÎÎ 95 %) ^a		-112,74 (-178,78, -46,69)
Valoare p bilaterală		0,0012

ÎÎ: interval de încredere

Media CMMP = media celor mai mici pătrate

^a Pe baza instrumentului ObsRO, care este o scală validată 0-4 completată de îngrijitori (0= niciun până la 4= foarte sever), unde modificările $\geq 1,0$ s-au dovedit a fi semnificative clinic. ^b Analizele se bazează pe un model de măsurători repetate cu efect mixt (MMRM) cu scorul inițial al scărpînăului sau concentrația serică inițială a acidului biliar (după cum se aplică pentru criteriu) drept covariabilă și stratificarea în funcție de vârstă (< 10, ≥ 10 ani), valoarea inițială a bilirubinei directe (doar scorul scărpînăului), grupul de tratament, timpul (luni/vizite) și interacțiunea între tratament și timp drept efecte fixe.

Figurile 1 și 2 prezintă grafic modificările medii ale erorii standard (ES), față de momentul inițial, ale scorurilor medii ale scărpînăului la pacienții din fiecare grup de tratament, pentru fiecare săptămână și, respectiv, concentrațiile serice de acid biliar la pacienții din fiecare grup de tratament, pentru fiecare lună.

Figura 1: Modificarea medie ($\pm$ ES) față de momentul inițial a scorului pentru severitatea pruritului (scărpînăului) în timp (ASSERT)

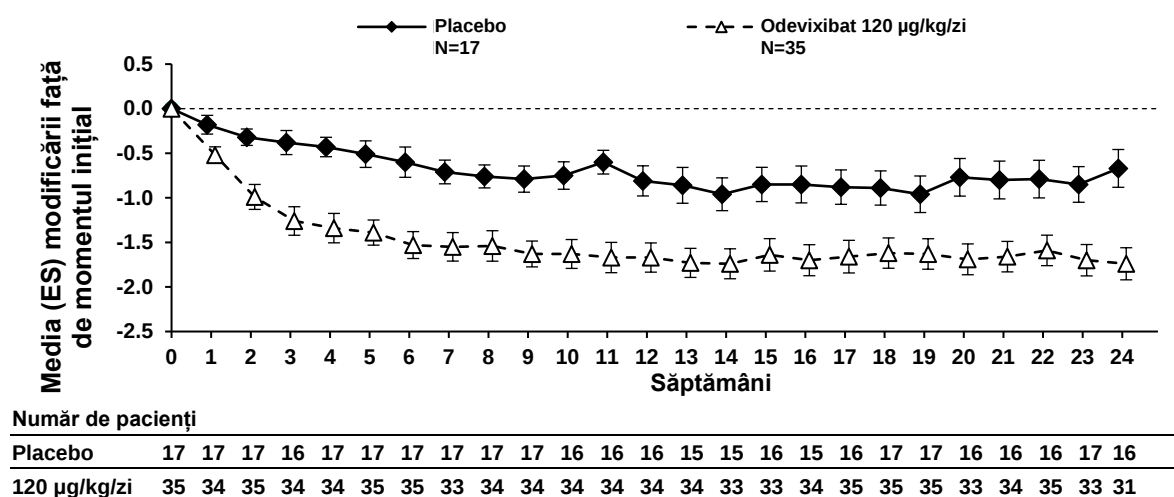
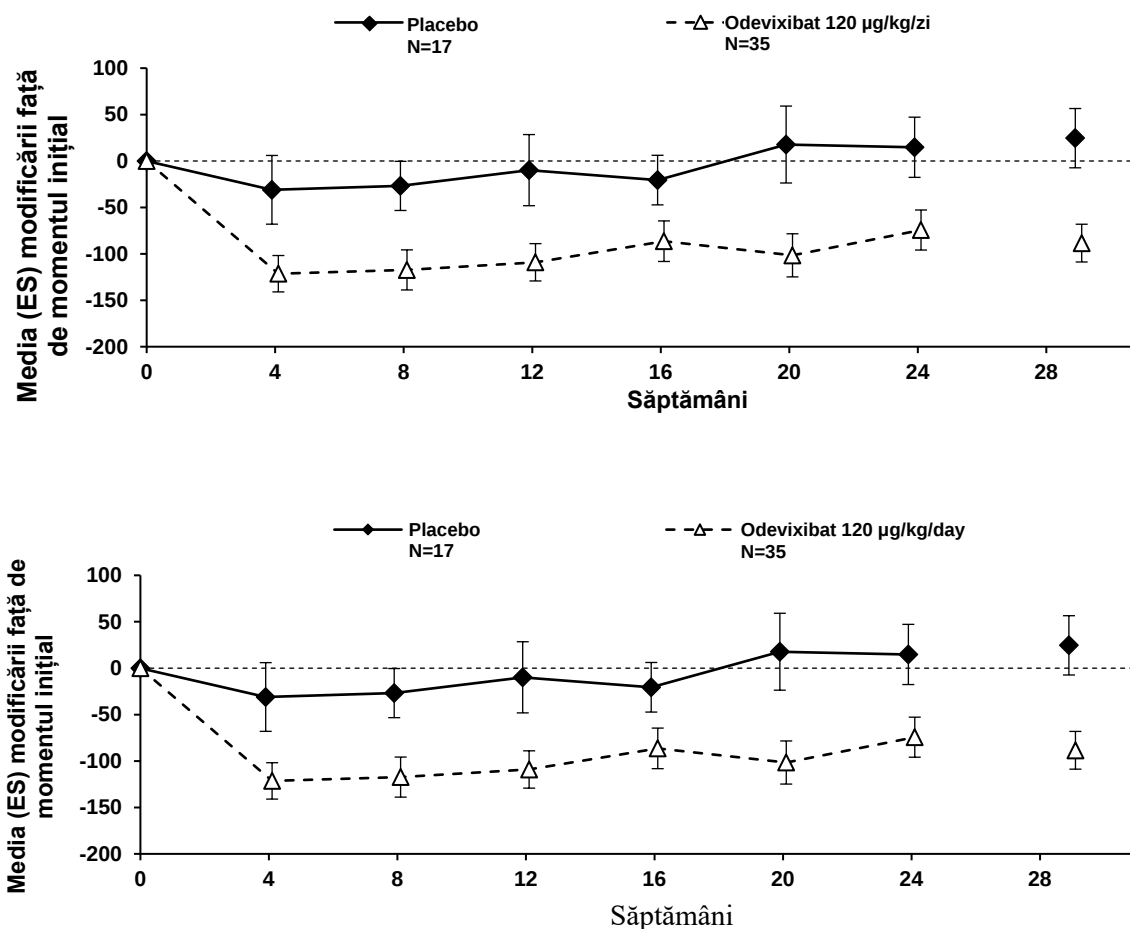


Figura 2: Modificarea medie ($\pm$ ES) față de momentul inițial a concentrației serice de acizi biliari ($\mu\text{mol/l}$) în timp (ASSERT)

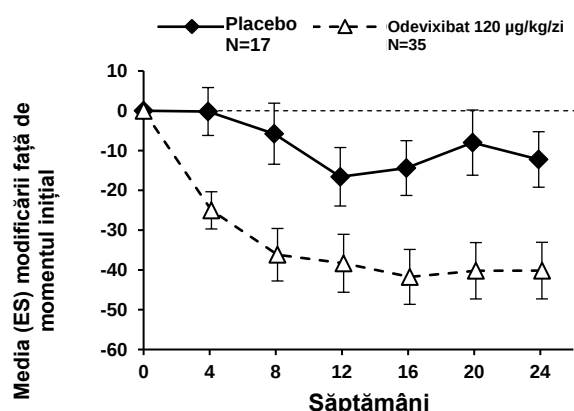


Număr de pacienți							
Placebo	17	16	15	16	17	15	16
120 µg/kg/zi	35	34	35	35	35	35	33

Conform cu rezultatele corespunzătoare pentru reducerea severității pruritului (scărpinatului), odevixibat a condus la îmbunătățiri ale mai multor parametri de somn. Figura 3 afișează grafic modificările medii (ES), față de momentul inițial, pentru îmbunătățirea a doi dintre parametrii de somn în funcție de grupul de tratament pentru fiecare lună, inclusiv procentul de zile cu ajutor pentru a adormi și scorul oboselii în timpul zilei. Rezultate similare au fost observate de-a lungul timpului pentru procentul de zile în care copilul a avut nevoie de calmare pentru a adormi și procentul de zile în care copilul a dormit cu înghijitorul.

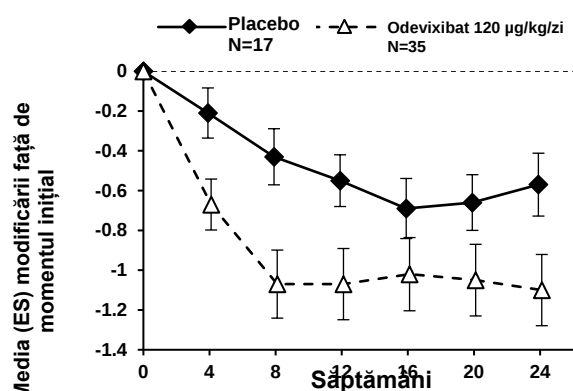
Figura 3: Modificarea medie ($\pm$ ES) față de momentul inițial a parametrilor de somn în timp (ASSERT)

Procentul de zile cu ajutor pentru a adormi



Număr de pacienți							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/zi	35	33	34	33	34	34	33

Scorul oboselii



Număr de pacienți							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/zi	35	34	34	34	33	35	34

Studiul A4250-015 (ASSERT-EXT) cu durata de 72 de săptămâni, cu un singur braț, cu extensie în regim deschis, la pacienții cu SALG care au finalizat ASSERT. Continuarea tratamentului cu odevixibat 120µg/kg/zi în cadrul ASSERT-EXT a condus la îmbunătățiri suplimentare ale scorului de prurit și ale parametrilor de somn și la reducerea concentrației serice a acizilor biliari, toate aceste modificări care au fost susținute pe parcursul a 72 de săptămâni de tratament. Au fost observate îmbunătățiri, față de momentul inițial a acestor obiective, la pacienții care au primit placebo în cadrul ASSERT. În cadrul ASSERT-EXT, 42 din 50 de pacienți au primit tratament cu odevixibat, timp de mai mult de 72 de săptămâni; 6 pacienți au oprit definitiv tratamentul înainte de 72 de săptămâni de tratament cu odevixibat.

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Odevixibatul este minim absorbit după administrarea orală; date privind biodisponibilitatea absolută la om nu sunt disponibile, iar biodisponibilitatea relativă estimată este $< 1\%$. Concentrația plasmatică maximă de odevixibat (C_{max}) este atinsă în interval de 1 până la 5 ore. Expunerile observate la copii și adolescenți (vârsta cuprinsă între 0,756 și 17,1 ani; greutatea corporală cuprinsă între 5,6 și 58 kg) sunt limitate la valorile minime; pentru doza de 120 µg/kg/zi, valorile minime au fost sub limita de detecție pentru 40 % din probe la pacienții cu SALG. Valoarea medie C_{max} la o populație de copii și adolescenți cu SALG pentru doza de 120 µg/kg/zi este 1,13 ng/ml și valoare medie ASC este 13,2 ng x h/ml. Nu a fost observată nicio acumulare de odevixibat după administrarea a unei doze pe zi.

Efectul alimentelor

Expunerea sistemică la odevixibat nu este predictivă pentru eficacitate. Prin urmare, nu se consideră necesară ajustarea dozei în funcție de efectele alimentelor. Administrarea concomitentă a unei mese cu un conținut mare de grăsimi (800 – 1000 de calorii, cu aproximativ 50 % din conținutul caloric total al mesei provenit din grăsimi) a dus la scăderi de aproximativ 72 % și 62 % ale C_{max} și, respectiv,

ASC₀₋₂₄, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Când odevixibatul a fost presărat pe sos de mere, s-au observat scăderi de aproximativ 39 % și 36 % ale C_{max} și, respectiv, ASC₀₋₂₄, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Având în vedere lipsa relației între farmacocinetică (FC) și farmacodinamică (FD) și necesitatea de a presăra conținutul capsulei de odevixibat pe alimente pentru copiii de vârstă mică, odevixibatul poate fi administrat cu alimente.

Distribuție

Odevixibatul se leagă în proporție de peste 99 % de proteinele plasmatică umane. Volumul mediu de distribuție (V/F) la pacienți cu SALG este de 1160L. Greutatea corporală medie geometrică ajustată V/F pentru SALG este de 57,9 L/kg.

Metabolizare

Odevixibatul este minim metabolizat la om.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de 3000 μg de odevixibat radiomarcant la adulți sănătoși, recuperarea procentuală medie a dozei administrate a fost de 82,9 % în materiile fecale; mai puțin de 0,002% a fost recuperată în urină. Peste 97 % din radioactivitatea din materiile fecale a fost determinată ca fiind odevixibat nemodificat.

Rata medie de clearance aparent (Cl/F) la pacienți cu SALG este de 212 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,75 ore. Greutatea corporală medie geometrică ajustată Cl/F pentru SALG este de 10,5 L/h/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

C_{max} și ASC_{0-t} cresc odată cu creșterea dozelor, proporțional cu doza; însă, din cauza gradului mare de variabilitate interindividuală, de aproximativ 40 %, nu se poate estima cu precizie proporționalitatea cu doza.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În conformitate cu mecanismul de acțiune și locul manifestării acțiunii odevixibatului în tractul gastrointestinal nu se observă nicio relație între expunerea sistemică și efectele clinice. De asemenea, nu s-a putut stabili o relație doză-răspuns pentru intervalul de doze investigat, între 10-200 μg/kg/zi și parametrii farmacodinamici 7α-hidroxi-4-colesten-3-onă (C4) și factorul de creștere a fibroblastelor 19 (FGF19).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica odevixibatului în funcție de vârstă, sex sau rasă.

Insuficiență hepatică

Toți pacienții cu SALG au prezentat un anumit grad de insuficiență hepatică din cauza bolii. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) au prezentat o farmacocinetică comparabilă cu cea altor subiecți cu o funcție hepatică normală. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) au prezentat o valoare Cl/F cu 77,0 % mai mică față de pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau cei fără insuficiență hepatică, iar expunerea la odevixibat a fost de 4 până la 9 ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Valoarea ASC plasmatică la doza de 120 μg/kg/zi la pacienții cu Child-Pugh clasa A a variat între 1,52 și 10,4 ng × h/ml și la pacienții cu Child-Pugh clasa B a fost cuprinsă între 5,50 și 74,5 ng × h/ml. Deși valorile Cl/F au fost mai mici și valorile V/F au fost mai mari la pacienții cu Child-Pugh clasa B, comparativ cu alți subiecți, nu s-a observat nicio acumulare a odevixibatului și

profilul de siguranță a fost comparabil între grupele de pacienți. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Insuficiență renală

Nu există date clinice la pacienți cu insuficiență renală, dar se așteaptă ca impactul insuficienței renale să fie mic, datorită expunerii sistemice reduse și faptului că odevixibatul nu este excret în urină.

Studii *in vitro*

În studiile *in vitro*, odevixibatul nu a inhibat enzimele CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 sau 2D6, la concentrații relevante clinic, dar s-a demonstrat că este inhibitor al CYP3A4/5.

Odevixibatul nu inhibă transportorii gp-P, proteina de rezistență din cancerul de sân (BCRP), transportori de anioni organici (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportori de cationi organici (OCT2), transportorul de extruziune pentru mai multe medicamente și toxine (MATE1 sau MATE2-K).

Odevixibatul este un substrat al transportorului de eflux gastro-intestinal gp P, dar nu și al BCRP.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

La femelele de iepure New Zealand White gestante s-au observat fătare prematură/avort la două femele care au primit odevixibat în perioada de organogeneză fetală la un multiplu al expunerii $\geq 1,6$ comparativ cu expunerea clinică anticipată (pe baza valorii totale plasmatice a ASC₀₋₂₄ a odevixibatului). Reduceri ale greutateii corporale materne și ale consumului de alimente s-au observat în toate grupurile stratificate în funcție de doză (variind la multiplul expunerii de 0,5 din doza anticipată).

Începând cu multiplul expunerii de 0,5 din expunerea clinică la om (pe baza valorii totale plasmatice a ASC₀₋₂₄ a odevixibatului), s-a constatat că 7 fetoși (1,3 % dintre toți fetoșii femelelor de iepure expuse la odevixibat) din toate grupurile stratificate în funcție de doză au avut defecte cardiovasculare (diverticul ventricular, ventricul mic și dilatare de arc aortic). Aceste malformații nu s-au observat când odevixibatul a fost administrat la femele gestante de șobolan. Din cauza observațiilor de la iepuri, nu se poate exclude un efect al odevixibatului asupra dezvoltării cardiovasculare.

Odevixibatul nu a avut niciun efect asupra performanței de reproducere, fertilității, dezvoltării embrion-fetale sau studiilor de dezvoltare prenatală/postnatală la șobolani, la multiplu al expunerii de 133 din expunerea clinică anticipată (pe baza valorii totale plasmatice a ASC₀₋₂₄ a odevixibatului), inclusiv la animale tinere (multiplu al expunerii de 63 din expunerea anticipată la om).

Informațiile privind excreția odevixibatului în laptele animalelor sunt insuficiente.

Prezența odevixibatului în laptele matern nu a fost evaluată în studiile la animale. Expunerea a fost demonstrată la puii femelelor cu lactație în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării pre- și postnatale la șobolani (3,2-52,1 % din concentrația plasmatică de odevixibat a femelelor cu lactație). Prin urmare, este posibil ca odevixibatul să fie prezent în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Hipromeloză

Capsula

KAYFANDA 200 µg și 600 µg capsule
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

KAYFANDA 400 µg și 1 200 µg capsule
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă cu densitate înaltă (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.
Dimensiunea ambalajului: 30 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/001

EU/1/24/1854/002

EU/1/24/1854/003

EU/1/24/1854/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regatul Unit (Irlanda de Nord)

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Date de finalizare
Studiu de siguranță post autorizare non-intervențional: Pentru a investiga siguranța pe termen lung a odeixibatului în tratamentul pruritului colestatic asociat sindromului Alagille la pacienți cu vârstă de 6 luni și peste, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu care se bazează pe datele dintr-un registru privind boala la pacienți cu vârstă de 6 luni și peste cu sindrom Alagille (SALG) care au fost tratați cu odeixibat.	Trebuie depuse rapoarte anuale interimare, împreună cu reevaluările anuale.
Pentru a asigura o monitorizare adecvată a siguranței și eficacității odeixibatului în tratamentul pruritului colestatic în sindromul Alagille la pacienți cu vârstă de 6 luni și peste, DAPP va furniza actualizări anuale cu privire la orice informații noi referitoare la siguranța și eficacitatea odeixibatului.	Anual (în cadrul reevaluării anuale)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU 200 MICROGRAME****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KAYFANDA 200 micrograme capsule
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține odevixibat 200 micrograme (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

KAYFANDA 200 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 200 MICROGRAME

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA 200 micrograme capsule
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține odevixibat 200 micrograme (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU 400 MICROGRAME****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KAYFANDA capsule 400 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

KAYFANDA 400 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 400 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA capsule 400 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON PENTRU 600 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA capsule 600 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

KAYFANDA 600 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 600 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA capsule 600 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON PENTRU 1200 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA capsule 1200 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

KAYFANDA 1200 µg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 1 200 MICROGRAME**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KAYFANDA capsule 1200 micrograme
odevixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 1 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1854/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

KAYFANDA 200 micrograme capsule
KAYFANDA 400 micrograme capsule
KAYFANDA 600 micrograme capsule
KAYFANDA 1200 micrograme capsule
odevixibat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea (vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse).

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KAYFANDA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați KAYFANDA
3. Cum să luați KAYFANDA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KAYFANDA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KAYFANDA și pentru ce se utilizează

Ce este KAYFANDA

KAYFANDA conține substanța activă odevixibat. Acest medicament ajută la eliminarea acizilor biliari care se află în lichidul digestiv numit fiere (bilă), un lichid produs în ficat care ajută la descompunerea grăsimilor din intestin. După ce ajută la digestie, acizii biliari sunt preluați din intestin și se mută înapoi în ficat.

Pentru ce se utilizează KAYFANDA

KAYFANDA se utilizează pentru a trata mâncărimea cauzată de acumularea bilei la pacienții cu vârsta de 6 luni sau peste care au sindromul Alagille (SALG).

SALG este o afecțiune genetică rară care poate afecta numeroase părți diferite ale corpului, inclusiv ficatul, inima, ochii, fața, scheletul, vasele de sânge și rinichii. Pacienții cu acest sindrom are fluxul biliar redus, ceea ce duce la o acumulare de acizi biliari în sânge și în ficat (colestază), care se agravează în timp și este adesea însoțită de mâncărimi severe.

Cum acționează KAYFANDA (odevixibat)

Substanța activă din Kayfanda, odevixibat, reduce absorbția acizilor biliari din intestin. Acest lucru le permite să iasă din corp prin scaun și previne acumularea lor în ficat. În acest mod, odevixibat scade cantitatea de acizi biliari prezenți în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați KAYFANDA

Nu luați KAYFANDA

- dacă sunteți alergic la odevixibat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați KAYFANDA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți reducere severă a funcției ficatului;
- aveți funcția stomacului sau a intestinului redusă sau flux redus al acizilor biliari între ficat, vezică biliară și intestinul subțire din cauza medicamentelor, procedurilor chirurgicale sau a unor boli diferite de SALG.

Acestea pot reduce efectul odevixibatului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree în cursul tratamentului cu KAYFANDA. Dacă aveți diaree consumați cantități mari de lichide, pentru a preveni deshidratarea.

Valorile crescute ale enzimelor hepatice pot fi observate la testele funcției hepatice în timpul tratamentului cu KAYFANDA. Medicul dumneavoastră va evalua testele funcției ficatului înainte și în timpul tratamentului cu KAYFANDA. Medicul dumneavoastră poate recomanda monitorizarea mai frecventă, dacă aveți valori crescute ale testelor funcției ficatului.

Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră poate verifica și valoarea concentrațiilor de vitamină A, vitamină D și vitamină E din sânge, și INR (international normalised ratio, care evaluează funcția de coagulare).

Copii

KAYFANDA nu este recomandat pentru sugari cu vârsta sub 6 luni, deoarece nu se știe dacă medicamentul este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

KAYFANDA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Tratamentul cu odevixibat poate afecta absorbția vitaminelor liposolubile cum ar fi vitamina A, vitamina D și vitamina E.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Utilizarea KAYFANDA nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Nu se știe dacă odevixibat poate trece în laptele matern și afecta sugarul. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu odevixibat, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu odevixibat pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

KAYFANDA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați KAYFANDA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul trebuie început și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul bolii de ficat progresive, cu flux redus de fiere.

Cât trebuie să luați din KAYFANDA

- Doza de odevixibat se bazează pe greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va stabili cantitatea corectă și concentrația capsulelor pe care să le luați.
- Doza recomandată este de 120 micrograme de odevixibat / kilogram greutate corporală, administrată o dată pe zi (până la maximum 7200 micrograme o dată pe zi).
- Medicul dumneavoastră vă poate recomanda reducerea dozei la 40 micrograme de odevixibat / kilogram greutate corporală, administrată o dată pe zi, dacă aveți diaree care durează de 3 zile sau mai mult, aceasta este considerată severă și necesită hidratare intravenoasă.

Dacă medicamentul nu vă îmbunătățește boala după 6 luni de tratament zilnic continuu, medicul dumneavoastră va recomanda alt tratament.

Cum să utilizați KAYFANDA

Luați capsulele o dată pe zi, cu sau fără alimente, dimineața.

Toate capsulele pot fi înghițite întregi, cu un pahar cu apă sau pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe mâncare sau într-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formulă pentru sugari sau apă).

Capsulele mai mari cu concentrații de 200 și de 600 micrograme sunt destinate să fie deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau într-un lichid adecvat vârstei, dar pot fi înghițite și întregi. Capsulele mai mici cu concentrații de 400 micrograme și de 1 200 micrograme sunt destinate să fie înghițite întregi, însă pot fi deschise și conținutul poate fi presărat pe alimente sau într-un lichid adecvat vârstei.

Instrucțiuni detaliate pentru desfacerea capsulelor și presărarea pe alimente sau într-un lichid pot fi găsite la sfârșitul acestui prospect.

Dacă luați mai mult KAYFANDA decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați luat prea mult KAYFANDA.

Simptomele posibile de supradozaj sunt diaree și probleme de stomac și intestin.

Dacă uitați să luați KAYFANDA

Dacă uitați să luați KAYFANDA, luați doza uitată cât mai curând posibil, dar nu luați mai mult de o doză pe zi.

Dacă încetați să luați KAYFANDA

Nu încetați să luați KAYFANDA fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarea frecvență:

foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- diaree

frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- dureri abdominale (de burtă)
- vărsături
- valori crescute ale enzimelor hepatice, determinate prin analizele de sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KAYFANDA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KAYFANDA

- Substanța activă este odevixibat.
Fiecare capsulă de KAYFANDA 200 micrograme conține 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de KAYFANDA 400 micrograme conține 400 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de KAYFANDA 600 micrograme conține 600 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).
Fiecare capsulă de KAYFANDA 1200 micrograme conține 1 200 micrograme de odevixibat (sub formă de sesquihidrat).

Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulei
Celuloză microcristalină, hipromeloză

Capsula

KAYFANDA 200 micrograme și 600 micrograme capsule

Hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172)

KAYFANDA 400 micrograme și 1 200 micrograme capsule

Hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E172)

Cum arată KAYFANDA și conținutul ambalajului

KAYFANDA200 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac opac sidefiu și corp opac de culoare albă; inscripționate cu „A200” cu cerneală neagră.

KAYFANDAa 400 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac opac portocaliu și corp opac de culoare albă; inscripționate cu „A400” cu cerneală neagră.

KAYFANDA 600 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 0 (21,7 mm × 7,64 mm) având capac și corp opace sidefii; inscripționate cu „A600” cu cerneală neagră.

KAYFANDA 1200 micrograme capsule:

Capsule de dimensiunea 3 (15,9 mm × 5,82 mm) având capac și corp opace de culoare portocalie; inscripționate cu „A1200” cu cerneală neagră.

Capsulele de KAYFANDA sunt ambalate în flacon din plastic (flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD)), cu mecanism de închidere din polipropilenă, sigilat și securizat împotriva deschiderii de către copii. Mărimea ambalajului: 30 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franța

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

Comitat Armagh

BT63 5UA

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității acestor boli nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

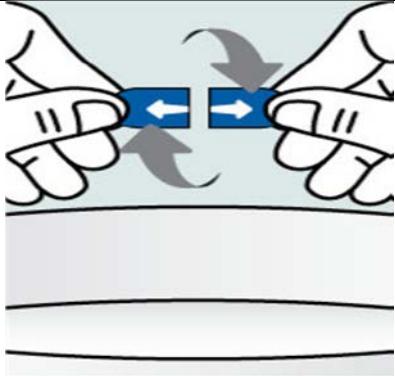
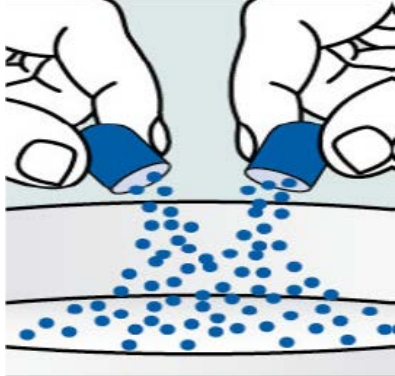
Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni

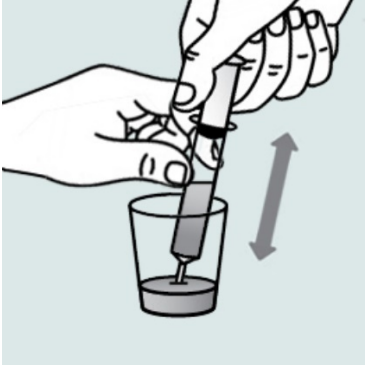
Instrucțiuni pentru desfacerea capsulelor și presărarea conținutului pe alimente:

Etapa 1. Puneți o cantitate mică de alimente moi într-un bol (2 linguri/30 ml de iaurt, compot de mere, piure de banane sau de morcovi, budincă de ciocolată, budincă de orez sau terci de ovăz). Alimentele trebuie să fie la temperatura camerei sau la o temperatură mai mică.

	Etapa 2: • Țineți capsula în poziție orizontală, de ambele capete, și rotiți în direcții opuse.
	Etapa 3: • Desfaceți capsula pentru a goli conținutul în bolul cu alimentele moi. • Loviți ușor capsula, pentru a asigura că ies toate peletele. • Repetați etapa anterioară în cazul în care este necesară mai mult de o capsulă pentru doză.
	Etapa 4: • Amestecați ușor conținutul capsulei în alimentele moi.
• Luați toată doza imediat după amestecare. Nu păstrați amestecul pentru utilizare ulterioară. • Beți un pahar cu apă după doză. • Aruncați toate învelișurile goale ale capsulei.	

Instrucțiuni pentru desfacerea capsulelor și presărarea conținutului într-un lichid adecvat vârstei:

Contactați farmacia dacă nu aveți la îndemână o seringă pentru administrare orală adecvată pentru administrarea la domiciliu.

	Etapa 1: • Țineți capsula în poziție orizontală, de ambele capete, și rotiți în direcții opuse. • Desfaceți capsula pentru a goli conținutul într-o cană sau pahar mic. Loviți ușor capsula, pentru a asigura că ies toate peletele. Repetați etapa anterioară în cazul în care este necesară mai mult de o capsulă pentru doză. • Adăugați 1 linguriță (5 ml) dintr-un lichid adecvat vârstei (de exemplu, lapte matern, formula pentru sugari sau apă). • Lăsați peletele să stea în lichid timp de aproximativ 5 minute pentru a permite umezirea completă (peletele nu se vor dizolva).
	Etapa 2: • După 5 minute, puneți vârful seringii pentru administrare orală complet în cana de amestecare. • Trageți încet pistonul seringii în sus pentru a extrage amestecul de lichid/pelete în seringă. Împingeți ușor pistonul din nou în jos pentru a elimina amestecul de lichid/pelete înapoi în cana de amestecare. Repetați acest lucru de 2 până la 3 ori pentru a asigura amestecarea completă a peletelor în lichid (peletele nu se vor dizolva).
	Etapa 3: • Extrageți întregul conținut în seringă pentru administrare orală trăgând pistonul de la capătul seringii.
	Etapa 4: • Puneți vârful seringii pentru administrare orală în partea din față a gurii copilului, între limbă și partea laterală a gurii, apoi să împingeți ușor pistonul în jos pentru a elibera amestecul de lichid/pelete între limba copilului și partea laterală a gurii. NU eliberați amestecul de lichid/pelete în partea din spate a gâtului copilului, deoarece acest lucru ar putea provoca reflexul de vomă sau sufocarea.
• Dacă în recipientul de amestecare rămâne orice amestec de lichid/pelete, repetați Etapa 3 și Etapa 4 până când a fost administrată întreaga doză. • Administrați toată doza imediat după amestecare. Nu păstrați amestecul pentru utilizare ulterioară. • După doză, dați copilului lapte matern, formulă pentru sugari sau un alt lichid adecvat vârstei. • Aruncați toate învelișurile goale ale capsulei.	

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.