

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KAYFANDA 200 microgrammi capsule rigide  
KAYFANDA 400 microgrammi capsule rigide  
KAYFANDA 600 microgrammi capsule rigide  
KAYFANDA 1 200 microgrammi capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### KAYFANDA 200 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 200 microgrammi di odevixibat.

### KAYFANDA 400 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 400 microgrammi di odevixibat.

### KAYFANDA 600 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 600 microgrammi di odevixibat.

### KAYFANDA 1 200 µg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene odevixibat sesquidrato equivalente a 1 200 microgrammi di odevixibat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

### KAYFANDA 200 µg capsule rigide

Capsula di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo avorio opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A200" in inchiostro nero.

### KAYFANDA 400 µg capsule rigide

Capsula di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo arancione opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A400" in inchiostro nero.

### KAYFANDA 600 µg capsule rigide

Capsula di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo e corpo avorio opaco, con la scritta "A600" in inchiostro nero.

### KAYFANDA 1 200 µg capsule rigide

Capsula di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo e corpo arancione opaco, con la scritta "A1200" in inchiostro nero.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

KAYFANDA è indicato per il trattamento del prurito colestatico da sindrome di Alagille (ALGS) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nella gestione della ALGS.

#### Posologia

La dose raccomandata di odevixibat è di 120 µg/kg somministrata per via orale una volta al giorno al mattino. Odevixibat può essere assunto con o senza cibo.

La Tabella 1 mostra il dosaggio e il numero di capsule da somministrare quotidianamente in base al peso corporeo per approssimare una dose di 120 µg/kg/die, con una dose massima giornaliera di 7 200 µg al giorno.

**Tabella 1: Numero di capsule di odevixibat necessarie per raggiungere la dose nominale di 120 µg/kg/die**

Peso corporeo (kg)	Dose totale µg	Numero di capsule da 600 µg		Numero di capsule da 1 200 µg
da 4 a < 7,5	600	<b>1</b>	o	Non applicabile (N/A)
da 7,5 a < 12,5	1 200	<b>2</b>	o	1
da 12,5 a < 17,5	1 800	<b>3</b>	o	(N/A)
da 17,5 a < 25,5	2 400	<b>4</b>	o	2
da 25,5 a < 35,5	3 600	6	o	<b>3</b>
da 35,5 a < 45,5	4 800	8	o	<b>4</b>
da 45,5 a < 55,5	6 000	10	o	<b>5</b>
≥ 55,5	7 200	12	o	<b>6</b>

Il dosaggio/numero delle capsule in **grassetto** è raccomandato in base alla facilità di somministrazione prevista. Se necessario, i dosaggi delle quattro capsule possono essere combinati per ottenere la dose nominale.

#### Riduzione della dose

Può essere considerata una riduzione della dose a 40 µg/kg/die qualora insorgano problemi di tollerabilità (diarrea di durata ≥ 3 giorni, diarrea considerata grave o che richiede idratazione per via endovenosa (vedere sezione 4.4)), in assenza di altre cause. In seguito a stabilizzazione dei problemi di tollerabilità, la dose sarà aumentata a 120 µg/kg/die.

La Tabella 2 mostra il dosaggio e il numero di capsule da somministrare giornalmente in base al peso corporeo per approssimare una dose di 40 µg /kg/die.

**Tabella 2: Numero di capsule di odevixibat necessarie per raggiungere la dose nominale di 40 µg/kg/die**

Peso corporeo (kg)	Dose totale µg	Numero di capsule da 200 µg		Numero di capsule da 400 µg
da 4 a < 7.5	200	<b>1</b>	o	N/A
da 7,5 a < 12.5	400	<b>2</b>	o	1
da 12,5 a < 17.5	600	<b>3</b>	o	N/A
da 17,5 a < 25.5	800	<b>4</b>	o	2
da 25,5 a < 35.5	1 200	6	o	<b>3</b>
da 35,5 a < 45.5	1 600	8	o	<b>4</b>
da 45,5 a < 55.5	2 000	10	o	<b>5</b>

≥ 55,5	2 400	12	o	6
--------	-------	----	---	---

Il dosaggio/numero delle capsule in **grassetto** è raccomandato in base alla facilità di somministrazione prevista.

Se necessario, i dosaggi delle quattro capsule possono essere combinati per ottenere la dose nominale..

Nei pazienti per i quali non può essere stabilito alcun beneficio dopo 6 mesi di trattamento giornaliero continuo con odevixibat, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

#### *Dosi saltate*

Se si dimentica di assumere una dose di odevixibat, il paziente deve assumere la dose dimenticata non appena possibile, senza superare una dose al giorno.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve.

Non sono disponibili dati clinici per l'uso di odevixibat in pazienti con compromissione renale moderata o grave o con nefropatia allo stadio terminale (ESRD) che richiede emodialisi. Tuttavia, a causa delle concentrazioni plasmatiche minime e dell'escrezione renale trascurabile, non è necessario un aggiustamento della dose per questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Odevixibat non è stato sufficientemente studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C). A causa dell'assorbimento minimo, non è necessario un aggiustamento della dose. E' tuttavia consigliato un monitoraggio addizionale nei pazienti con malattia epatica in fase terminale o in progressione verso lo scompenso (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di odevixibat nei bambini di età inferiore ai 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

KAYFANDA è destinato all'uso orale. Da assumere con o senza cibo al mattino (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule più grandi da 200 µg e 600 µg sono destinate a essere aperte e cosparse sul cibo o disperse in un liquido, ma possono anche essere ingerite intere.

Le capsule più piccole da 400 µg e 1 200 µg sono destinate a essere ingerite intere, ma possono anche essere aperte e cosparse sul cibo o disperse in un liquido.

Se la capsula deve essere ingerita intera, il paziente deve ricevere l'istruzione di assumerla con un bicchiere d'acqua al mattino.

#### *Somministrazione con cibo molle*

Per le capsule da aprire e cospargere su cibo molle, il paziente/ la persona che fornisce assistenza al paziente deve ricevere le seguenti istruzioni:

- mettere una piccola quantità (30 mL/2 cucchiaini) di cibo molle (yogurt, purea di mele, porridge di avena, purea di banana, purea di carote, budino al cioccolato o budino di riso) in una ciotola. Il cibo deve essere a temperatura ambiente o inferiore.

- tenere la capsula in posizione orizzontale alle due estremità, ruotarle in direzioni opposte e tirarle per svuotare i granuli nella ciotola con il cibo molle. La capsula deve essere picchiettata delicatamente per assicurare che tutti i granuli fuoriescano.
- ripetere il passaggio precedente se la dose richiede più di una capsula.
- mescolare delicatamente i granuli con il cibo molle utilizzando un cucchiaino.
- assumere l'intera dose immediatamente dopo avere mescolato. Non conservare la miscela per utilizzarla successivamente.
- bere un bicchiere d'acqua dopo l'assunzione della dose.
- smaltire tutti gli involucri vuoti delle capsule.

#### Somministrazione con liquidi (richiede l'uso di una siringa per somministrazione orale)

Per le capsule da aprire e disperdere in un liquido, il paziente/la persona che fornisce assistenza al paziente deve ricevere le seguenti istruzioni:

- tenere la capsula in posizione orizzontale alle due estremità, ruotarle in direzioni opposte e tirarle per svuotare i granuli in un piccolo bicchiere dosatore per la miscelazione. La capsula deve essere picchiettata delicatamente per assicurare che tutti i granuli fuoriescano.
- ripetere il passaggio precedente se la dose richiede più di una capsula.
- aggiungere 1 cucchiaino da tè (5 mL) di un liquido adeguato all'età (ad es. latte materno, latte artificiale oppure acqua). Lasciare i granuli nel liquido per circa 5 minuti per fare in modo che si inumidiscano completamente (i granuli non si dissolvono).
- dopo 5 minuti, posizionare la punta della siringa per somministrazione orale completamente all'interno del bicchiere dosatore. Tirare lentamente indietro lo stantuffo della siringa per prelevare la miscela di liquido/granuli nella siringa. Spingere delicatamente lo stantuffo ed espellere la miscela di liquido/granuli nel bicchiere dosatore. Ripetere questo passaggio per 2 o 3 volte per assicurare la completa miscelazione dei granuli con il liquido (i granuli non si dissolvono).
- prelevare tutto il contenuto nella siringa, tirando indietro lo stantuffo all'estremità della siringa.
- posizionare la punta della siringa nella parte anteriore della bocca del bambino, tra la lingua e la parte interna della guancia, quindi spingere delicatamente lo stantuffo per far defluire la miscela di liquido/granuli tra la lingua e la parte interna della guancia del bambino. Non somministrare la miscela di liquido/granuli nella parte posteriore della gola del bambino, in quanto potrebbe causare conati o soffocamento.
- se rimane ancora un residuo di miscela di liquido/granuli nel bicchiere dosatore, ripetere il passaggio precedente fino a quando non sarà stata somministrata l'intera dose. La miscela non deve essere conservata per uso futuro.
- dopo la somministrazione della dose, somministrare del latte materno, del latte artificiale o un altro liquido adeguato all'età;
- smaltire tutti gli involucri vuoti delle capsule.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Circolazione intraepatica

Il meccanismo d'azione di odevixibat richiede che la circolazione enteroepatica degli acidi biliari e il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari siano conservati. Condizioni cliniche, medicinali o interventi chirurgici che compromettono la motilità gastrointestinale o la circolazione enteroepatica degli acidi biliari, compreso il trasporto dei sali biliari nei canalicoli biliari, potrebbero ridurre l'efficacia di odevixibat.

#### Diarrea

È stata segnalata diarrea come reazione avversa comune quando si assume odevixibat. La diarrea può comportare disidratazione. I pazienti devono essere monitorati regolarmente per assicurare un'adeguata idratazione durante gli episodi di diarrea (vedere paragrafo 4.8).

#### Monitoraggio epatico

Durante il trattamento con odevixibat è stato osservato un aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e gamma-glutamyl transferasi (GGT) (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica e l'impatto a lungo termine di questi eventi non sono attualmente noti. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica prima di iniziare odevixibat e 6 settimane dopo l'inizio del trattamento.

I pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti affetti da compromissione epatica severa devono essere prese in considerazione analisi periodiche della funzionalità epatica.

#### Assorbimento delle vitamine liposolubili

Per tutti i pazienti si raccomanda la valutazione dei valori delle vitamine liposolubili (FSV) (vitamine A, D, E) e del rapporto internazionale normalizzato (INR) prima di iniziare l'assunzione di odevixibat, con monitoraggio secondo la pratica clinica standard. Se viene diagnosticata una carenza di FSV, è necessario prescrivere una terapia integrativa.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Vitamine liposolubili

Nelle sperimentazioni cliniche, è stata osservata una diminuzione dei valori delle vitamine liposolubili nei pazienti che hanno ricevuto odevixibat. I valori delle vitamine liposolubili devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni mediate da trasportatori

Odevixibat è un substrato per il trasportatore di efflusso della P-glicoproteina (P-gp). In soggetti adulti sani, la somministrazione concomitante dell'itraconazolo, inibitore forte della P-gp, itraconazolo, ha aumentato l'esposizione plasmatica dopo una singola dose di odevixibat da 7 200 µg di circa il 50-60%. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante. *In vitro*, non sono state individuate altre interazioni potenzialmente rilevanti mediate da trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

#### Interazioni mediate dal citocromo (CYP) P450

*In vitro*, odevixibat non ha indotto gli enzimi CYP (vedere paragrafo 5.2).

In studi *in vitro*, odevixibat ha dimostrato di essere un inibitore del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 5.2).

In soggetti adulti sani, l'uso concomitante di odevixibat ha diminuito l'area sotto la curva (AUC) di midazolam orale (un substrato del CYP3A4) del 30% e l'esposizione a 1-OH-midazolam di meno del 20%, valori che non sono considerati clinicamente rilevanti.

#### Acido ursodesossicolico (UDCA) e rifampicina

Non sono stati condotti studi di interazione con UDCA e rifampicina.

#### Medicinali lipofili

In uno studio di interazione con un contraccettivo orale combinato lipofilo contenente etinilestradiolo (EE) (0,03 mg) e levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) condotto in donne adulte sane, l'uso concomitante di odevixibat non ha influito sull'AUC di LVN e ha diminuito l'AUC di EE del 17%, valore che non è

considerato clinicamente rilevante. Non sono stati condotti studi di interazione con altri medicinali lipofili, pertanto non può essere escluso un effetto sull'assorbimento di altri medicinali liposolubili.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi d'interazione sono stati effettuati solo negli adulti. Non sono attese differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con odevixibat.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di odevixibat in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Odevixibat non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Allattamento

Non è noto se odevixibat o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di odevixibat nel latte animale (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con odevixibat, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non evidenziano alcun effetto diretto o indiretto sulla fertilità o sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Odevixibat non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente segnalata nei pazienti affetti da ALGS trattati con odevixibat negli studi clinici è stata la diarrea (11,5%).

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 elenca le reazioni avverse identificate nei pazienti affetti da ALGS.

Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e al raggruppamento di frequenza. Le frequenze sono definite in base alla convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse riportate in pazienti affetti da ALGS**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea*	dolore addominale <sup>a*</sup> vomito*
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Include dolore addominale superiore

<sup>b</sup> Include l'aumento degli enzimi epatici, l'aumento dell'alanina aminotransferasi, l'aumento dell'aspartato aminotransferasi, l'aumento della gamma-glutamyl transferasi; vedere paragrafo 4.4.

\*Vedere la sezione “Descrizione di reazioni avverse particolari”

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

##### *Reazioni avverse gastrointestinali*

Reazioni avverse di diarrea si sono verificate con una frequenza dell'11,5 % nei pazienti affetti da ALGS trattati con odevixibat. Il tempo mediano all' insorgenza della diarrea è stato di 14,5 giorni e la durata mediana di 4 giorni.

Nel 5,8% dei pazienti è stata riportata diarrea clinicamente significativa di durata pari o superiore a 3 giorni senza altra eziologia (vedere paragrafo 4.4). Non sono state segnalate interruzioni o sospensioni del trattamento per diarrea.

Le reazioni avverse di dolore addominale e vomito sono state riportate rispettivamente nel 7,7% e nel 3,8% dei pazienti; nessuna di esse era concomitante a reazioni avverse di diarrea. Il tempo mediano all' insorgenza del dolore addominale è stato di 1,5 giorni e la durata mediana di 6 giorni. Per il vomito, il tempo mediano all' insorgenza è stato di 2,5 giorni e la durata mediana di 13,5 giorni. Ad eccezione di un'interruzione del trattamento per dolore addominale, non ci sono state altre interruzioni o sospensioni del trattamento dovute a dolore addominale o vomito.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può provocare sintomi derivanti da un'amplificazione degli effetti farmacodinamici noti del medicinale, principalmente diarrea.

La dose massima di odevixibat somministrata a soggetti adulti sani nelle sperimentazioni cliniche è stata di 10 000 µg in dose singola, senza alcuna conseguenza avversa.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e, se necessario, devono essere messe in atto misure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Terapia della bile e del fegato, altri medicinali per la terapia della bile, (ATC) code: A05AX05



## Meccanismo d'azione

Odevixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliari ileali (IBAT).

Odevixibat agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone lo smaltimento attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero. L'entità della riduzione degli acidi biliari nel siero non è correlata alla farmacocinetica sistemica (PK).

## Efficacia clinica

L'efficacia di odevixibat nei pazienti affetti da ALGS è stata valutata in due studi di fase 3. Lo studio A4250-012 (ASSERT) era uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 52 pazienti con una diagnosi confermata di ALGS. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a odevixibat 120 µg/kg/die o placebo e stratificati per l'età al momento della randomizzazione (< 10 anni e ≥ 10 a < 18 anni). I pazienti la cui ALT era > 10 × il limite superiore della norma (ULN) o la bilirubina totale > 15 × ULN allo screening, sono stati esclusi dallo studio ASSERT.

L'endpoint primario dello studio ASSERT era la variazione del punteggio relativo alla gravità del prurito dal basale al 6° mese (settimane da 21 a 24), calcolato in base al punteggio peggiore del prurito, misurato con uno strumento basato sugli esiti riferiti dall'osservatore (ObsRO). Le valutazioni del prurito sono state condotte al mattino e alla sera utilizzando una scala a 5 punti (0-4).

La variazione dei livelli sierici di acidi biliari dal basale alla media delle settimane 20 e 24 era l'endpoint secondario chiave. Altri endpoint secondari comprendevano la variazione, dal basale alla fine del trattamento, dei parametri del sonno (valutati con una scala a 5 punti (0-4)), della concentrazione di colesterolo totale e della valutazione clinica degli xantomi.

L'età mediana (intervallo) dei pazienti inclusi nello studio ASSERT era di 5,45 (da 0,5 a 15,5) anni; il 51,9% era di sesso maschile e l'82,7% era bianco. Il 92,3% dei pazienti presentava la mutazione Jagged canonical NOTCH ligand 1 (JAG1) e il 7,7% la mutazione NOTCH2. Al basale, il 98,1% dei pazienti era in trattamento con farmaci antipruriginosi concomitanti, incluso UDCA (88,5%). Complessivamente, 51 (98,1%) dei 52 pazienti presentavano un'insufficienza epatica moderata e 1 (1,9%) (gruppo placebo) presentava un'insufficienza epatica grave in base alla classificazione Child-Pugh C. La media basale (deviazione standard [SD]) della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) era di 158,65 (51,437) mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La media basale (SD) dei valori di ALT, AST e bilirubina totale era rispettivamente di 173,7 (84,48) U/L, 167,0 (83,22) U/L e 55,14 (47,911) µmol/L. Al basale il punteggio medio (SD) del prurito (intervallo: 0-4) e i livelli sierici di acidi biliari erano simili nei pazienti trattati con odevixibat (2,80 [0,520] e 237,4 [114,88] µmol/L, rispettivamente) e nei pazienti trattati con placebo (3,01 [0,636] e 246,1 [120,53] µmol/L, rispettivamente).

La Tabella 4 presenta i risultati della variazione del punteggio medio del prurito basato sulle valutazioni ObsRO dal basale al 6° mese (settimane 21-24) e i risultati della variazione degli acidi biliari sierici dal basale alla media delle settimane 20 e 24.

**Tabella 4: Confronto dei principali risultati di efficacia di odevixibat rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 24 settimane (ASSERT)**

	<b>Placebo (N=17)</b>	<b>Odevixibat 120 µg/kg/day (N=35)</b>
<b>Variatione nel punteggio medio di prurito dal basale<sup>a</sup> al 6° mese (settimane da 21 a 24) di trattamento</b>		
Media LS (IC al 95 %) <sup>b</sup>	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
Media LS differenza vs. placebo (IC al 95 %) <sup>b</sup>		-0,88 (-1,44; -0,33)
Valore p bilaterale <sup>b</sup>		0,0025
<b>Variatione della concentrazione sierica di acidi biliari (µmol/L) dal basale alla media delle settimane 20 e 24 di trattamento</b>		
Media LS (IC al 95 %) <sup>b</sup>	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
Media LS differenza vs. placebo (IC al 95 %) <sup>b</sup>		-112,74 (-178,78; -46,69)
Valore p testa due code <sup>b</sup>		0,0012

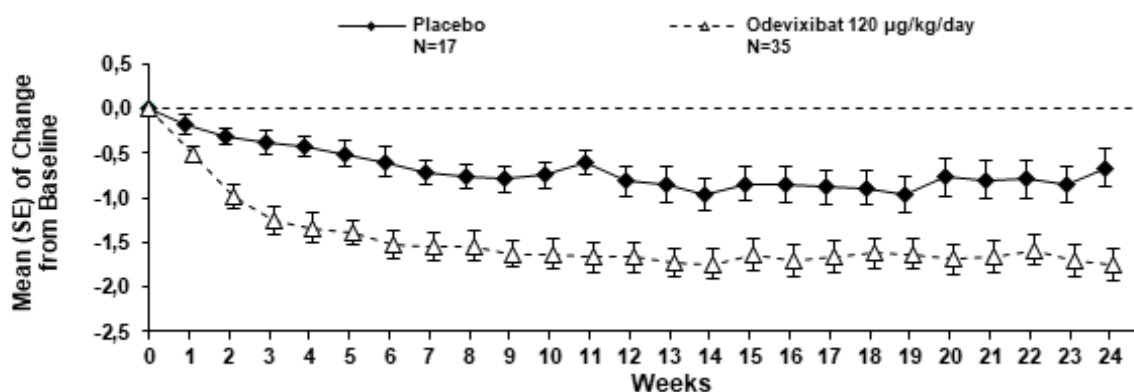
CI: intervallo di confidenza; Media LS = Media dei minimi quadrati

<sup>a</sup> Sulla base dello strumento ObsRO, una scala validata da 0 a 4 compilata dalla persona che fornisce assistenza al paziente (da 0=nessuno a 4=molto grave), in cui è stato dimostrato che i cambiamenti  $\geq 1,0$  sono clinicamente significativi.

<sup>b</sup> Le analisi si basano su un modello misto a misure ripetute (MMRM) con il punteggio del prurito al basale o la concentrazione sierica di acidi biliari al basale (applicabile per l'endpoint) come covariata, e la stratificazione dell'età al basale (< 10,  $\geq 10$  anni), la bilirubina diretta al basale (solo punteggio del prurito), il gruppo di trattamento, il tempo (mesi/visite) e l'interazione trattamento-tempo come effetti fissi.

Le figure 1 e 2 mostrano graficamente rispettivamente le variazioni medie dal basale dell'errore standard (SE) dei punteggi medi del prurito nei pazienti in ciascun gruppo di trattamento per ogni settimana e dei livelli sierici di acidi biliari nei pazienti in ciascun gruppo di trattamento per ogni mese.

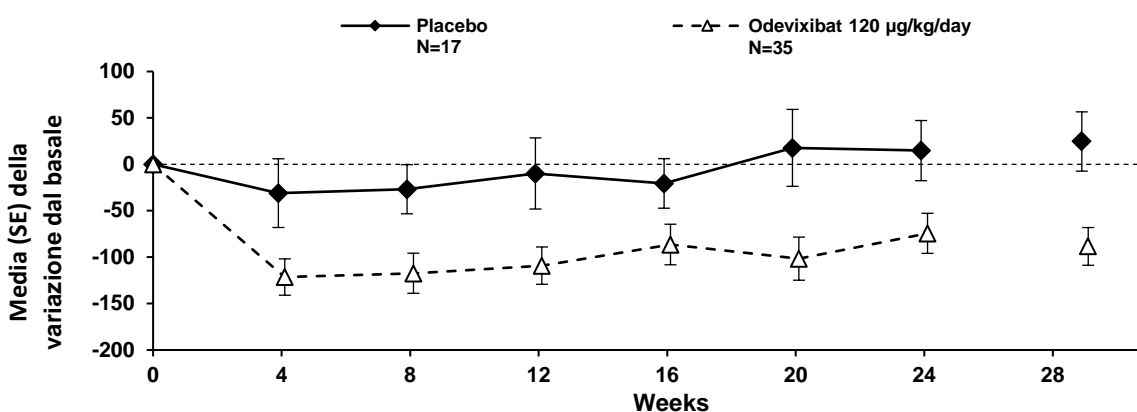
**Figura 1: Variazione media ( $\pm$ SE) rispetto al basale del punteggio di gravità del prurito nel tempo (ASSERT)**



Numero di pazienti

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

**Figura 2: Variazione media ( $\pm$ SE) rispetto al basale della concentrazione di acidi biliari nel siero ( $\mu$ mol/L) nel tempo (ASSERT)**



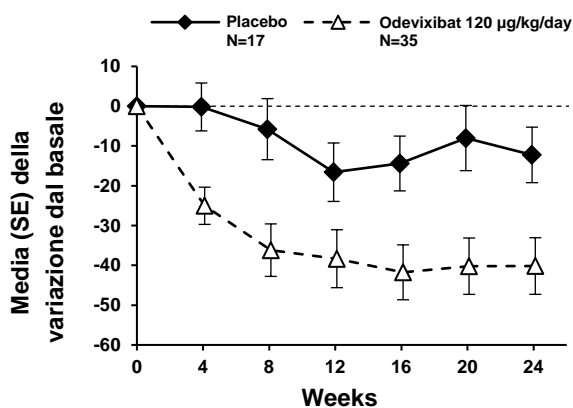
Numero di pazienti

Placebo	17	16	15	16	17	15	16	17
120 µg/kg/die	35	34	35	35	35	35	33	35

Coerentemente con i risultati relativi al miglioramento della gravità del prurito, odevixibat ha portato a miglioramenti in diversi parametri associati al sonno. La Figura 3 mostra graficamente le variazioni medie (SE) rispetto al basale per il miglioramento di due dei parametri associati al sonno per gruppo di trattamento per ogni mese, tra cui la percentuale di giorni in cui il bambino ha avuto difficoltà ad addormentarsi e il punteggio di stanchezza diurna. Risultati simili sono stati osservati nel tempo per la percentuale di giorni in cui il bambino ha avuto bisogno di essere calmato per addormentarsi e per la percentuale di giorni in cui il bambino ha dormito con la persona che fornisce assistenza al paziente.

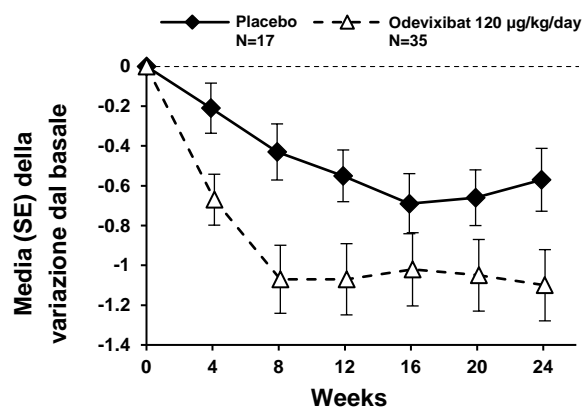
**Figura 3: Variazione media ( $\pm$ SE) rispetto al basale dei parametri del sonno nel tempo (ASSERT)**

**Percentuale di giorni in cui è stato necessario aiuto nella fase di addormentamento**



Numero di Pazienti							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/die	35	33	34	33	34	34	33

**Punteggio di stanchezza**



Numero di Pazienti							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/die	35	34	34	34	33	35	34

Lo studio A4250-015 (ASSERT-EXT) è uno studio di estensione in aperto, a braccio singolo della durata di 72 settimane condotto in pazienti affetti da ALGS che hanno completato lo studio ASSERT. La prosecuzione del trattamento con odevixibat 120 µg/kg/die nello studio ASSERT-EXT ha portato a ulteriori miglioramenti nel punteggio del prurito, nei parametri del sonno e alla riduzione degli acidi biliari sierici, tutti mantenuti per 72 settimane di trattamento. I miglioramenti rispetto al basale in questi endpoint sono stati osservati nei pazienti che hanno ricevuto il placebo nello studio ASSERT. Nello studio ASSERT-EXT, 42 dei 50 pazienti avevano ricevuto il trattamento con odevixibat per più di 72 settimane; 6 pazienti avevano interrotto il trattamento con odevixibat prima delle 72 settimane.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

Odevixibat è minimamente assorbito dopo la somministrazione orale; non sono disponibili dati di biodisponibilità assoluta negli esseri umani e la biodisponibilità relativa stimata è < 1 %. Il picco della concentrazione plasmatica di odevixibat ( $C_{max}$ ) viene raggiunto entro 1-5 ore. Le esposizioni osservate nei pazienti pediatrici (età compresa tra 0,756 e 17,1 anni; peso corporeo da 5,6 a 58 kg) sono limitate ai valori minimi; per la dose di 120 µg/kg/die i valori minimi erano inferiori al limite di rilevazione nel 40% dei campioni dei pazienti ALGS. Il valore medio  $C_{max}$  in una popolazione di pazienti pediatrici ALGS trattati alla dose di 120 µg/kg/die è stato di 1,13 ng/mL e il valore medio dell’AUC è stato di 13,2 ng × h/mL. Non è stato osservato alcun accumulo di odevixibat in seguito alla somministrazione una volta al giorno.

*Effetti dell’assunzione di cibo*

L’esposizione sistemica di odevixibat non ne predice l’efficacia. Pertanto, non si ritiene necessaria alcuna correzione della dose per gli effetti derivanti dall’assunzione di cibo. La somministrazione

concomitante di un pasto ad alto contenuto di grassi (800 – 1 000 calorie con circa il 50% del contenuto calorico totale del pasto derivante da grassi) ha comportato diminuzioni di circa il 72% e il 62% di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$ , rispettivamente, rispetto alla somministrazione a digiuno. Quando odevixibat è stato somministrato cospargendolo su purea di mele, sono state osservate diminuzioni di circa il 39% e il 36% di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$ , rispettivamente, rispetto alla somministrazione a digiuno. Tenendo conto della mancanza di relazione PK/ farmacodinamica (PD) e della necessità di somministrare odevixibat cospargendo il contenuto della capsula di odevixibat sul cibo per i bambini più piccoli, odevixibat può essere somministrato con il cibo.

### Distribuzione

Odevixibat si lega per oltre il 99% alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione (V/F) medio nei pazienti affetti da ALGS si prevede che sia 1160 L. La media geometrica del rapporto V/F corretto per il peso corporeo per l'ALGS è di 57,9 L/kg.

### Biotrasformazione

Odevixibat è minimamente metabolizzato nell'uomo.

### Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 3 000  $\mu$ g di odevixibat radiomarcato in adulti sani, in media l'82,9 % della dose somministrata è stata recuperata nelle feci, mentre meno dello 0,002 % è stato recuperato nelle urine. È stato determinato che più del 97 % della radioattività fecale era rappresentata da odevixibat non modificato.

La clearance apparente (CL/F) media nei pazienti affetti da ALGS si prevede sia 212 L/h e l'emivita media circa 4,75 ore. La CL/F media geometrica aggiustata per il peso corporeo nell'ALGS è di 10,5 L/h/kg.

### Linearità/Non linearità

La  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-t}$  aumentano all'aumentare delle dosi in modo proporzionale alla dose; tuttavia, a causa dell'elevata variabilità interindividuale di circa il 40%, non è possibile stimare con precisione la proporzionalità della dose.

### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Coerentemente con il meccanismo e il sito d'azione di odevixibat nel tratto gastrointestinale, non è stata osservata alcuna relazione tra esposizione sistemica ed effetti clinici. Inoltre, non è stato possibile stabilire una relazione dose-risposta per l'intervallo di dose studiato di 10-200  $\mu$ g/kg/die e i parametri farmacodinamici  $7\alpha$ -idrossi-4 colesteno-3 uno (C4) e fattore di crescita dei fibroblasti 19 (FGF19).

### Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella PK di odevixibat in base all'età, al sesso o alla razza.

#### *Compromissione epatica*

Tutti i pazienti affetti da ALGS presentavano un certo grado di compromissione epatica dovuta alla malattia. Sulla base dell'analisi della PK di popolazione, i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) hanno mostrato una farmacocinetica comparabile rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. I pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) hanno presentato un CL/F inferiore del 77,0% rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve o senza compromissione epatica e l'esposizione di odevixibat è stata da 4 a 9 volte superiore nei pazienti con compromissione epatica moderata. L'AUC plasmatica alla dose di 120  $\mu$ g/kg/die nei pazienti con

Child-Pugh A variava da 1,52 a 10,4 ng × h/mL e nei pazienti con Child-Pugh B era compresa tra 5,50 e 74,5 ng × h/mL. Sebbene i valori CL/F fossero più bassi e i valori V/F più ampi nei pazienti con Child Pugh B rispetto agli altri soggetti, non è stato osservato alcun accumulo di odevixibat e il profilo di sicurezza era paragonabile tra i gruppi di pazienti. I pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C) non sono stati studiati.

#### *Compromissione renale*

Non ci sono dati clinici in pazienti con compromissione renale, ma l'impatto della compromissione renale dovrebbe essere ridotto a causa della bassa esposizione sistemica; inoltre, odevixibat non viene escreto nelle urine.

#### Studi *in vitro*

In studi *in vitro*, odevixibat non ha inibito i CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti, ma ha dimostrato di essere un inibitore del CYP3A4/5.

Odevixibat non inibisce i trasportatori P-gp, la proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP), i trasportatori di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), il trasportatore di cationi organici (OCT2), i trasportatori di estrusione multifarmaco e tossine (MATE1 o MATE2-K).

Odevixibat è un substrato del trasportatore di efflusso gastrointestinale P-gp, ma non di BCRP.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

#### Tossicità riproduttiva e per lo sviluppo

Nelle coniglie bianche neozelandesi gravide è stato osservato parto/aborto precoce in due coniglie trattate con odevixibat durante il periodo di organogenesi fetale ad una esposizione  $\geq 1,6$  volte l'esposizione clinica prevista (basato sull' $AUC_{0-24}$  totale di odevixibat nel plasma). In tutti i gruppi di dosaggio sono state osservate riduzioni del peso corporeo materno e del consumo di cibo (transitorie ad una esposizione pari a 0,5 volte la dose prevista).

A partire da una esposizione di 0,5 volte l'esposizione umana clinica (basato sull' $AUC_{0-24}$  di odevixibat nel plasma totale), in 7 feti (1,3 % di tutti i feti di coniglie esposte a odevixibat) in tutti i gruppi di dosaggio, sono stati riscontrati difetti cardiovascolari (cioè diverticolo ventricolare, ventricolo piccolo e arco aortico dilatato). Tali malformazioni non sono state osservate quando odevixibat è stato somministrato a femmine di ratto gravide. A causa dei risultati osservati nei conigli, non può essere escluso un effetto di odevixibat sullo sviluppo cardiovascolare.

Odevixibat non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, sulla fertilità, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo prenatale/postnatale nei ratti esposti a una dose di 133 volte l'esposizione clinica prevista (basato sull' $AUC_{0-24}$  totale di odevixibat nel plasma), compresi gli animali giovani (esposti a una dose 63 volte l'esposizione umana prevista).

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di odevixibat nel latte animale.

La presenza di odevixibat nel latte materno non è stata misurata negli studi sugli animali. Nello studio di tossicità sullo sviluppo pre- e postnatale condotto nei ratti, è stata dimostrata l'esposizione a odevixibat nei cuccioli delle madri in allattamento (3,2-52,1 % della concentrazione plasmatica di odevixibat delle madri in allattamento). È quindi possibile che odevixibat sia presente nel latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa

#### Involucro della capsula

*KAYFANDA 200 µg e 600 µg capsule rigide*

Ipromellosa  
Titanio biossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

*KAYFANDA 400 µg e 1 200 µg capsule rigide*

Ipromellosa  
Titanio biossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro da stampa

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene antimanomissione e a prova di bambino.  
Confezione: 30 capsule rigide

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Regno Unito (Irlanda del Nord)

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

## **E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche,

il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
<p>Studio non interventistico sulla sicurezza post-autorizzativa (PASS): Al fine di verificare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di odevixibat nel trattamento del prurito colestatico nella sindrome di Alagille (ALGS) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi, il MAH deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato sui dati di un registro di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi con la sindrome di Alagille (ALGS) trattati con odevixibat.</p>	<p>Le relazioni intermedie annuali devono essere presentate assieme alle revisioni annuali.</p>
<p>Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di odevixibat nel trattamento del prurito colestatico nella sindrome di Alagille in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi, il MAH fornirà aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione riguardante la sicurezza e l'efficacia di odevixibat.</p>	<p>Annuale (assieme alle revisioni annuali).</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DA 200 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 200 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/001

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

KAYFANDA 200 µg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE DA 200 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 200 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/001

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DA 400 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 400 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 400 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/002

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

KAYFANDA 400 µg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO  
ETICHETTA DEL FLACONE DA 400 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 400 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 400 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/002

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
SCATOLA DA 600 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 600 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 600 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/003

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

KAYFANDA 600 µg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO  
ETICHETTA DEL FLACONE DA 600 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 600 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 600 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/003

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
SCATOLA DA 1 200 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 1 200 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 1 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/004

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

KAYFANDA 1200 µg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO  
ETICHETTA DEL FLACONE DA 1 200 MICROGRAMMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KAYFANDA 1 200 microgrammi capsule rigide  
odevixibat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 1 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1854/004

**13. NUMERO DEL LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**KAYFANDA 200 microgrammi capsule rigide**  
**KAYFANDA 400 microgrammi capsule rigide**  
**KAYFANDA 600 microgrammi capsule rigide**  
**KAYFANDA 1 200 microgrammi capsule rigide**  
odevixibat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale (vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati).

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista (vedere paragrafo 4).

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è KAYFANDA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere KAYFANDA
3. Come prendere KAYFANDA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KAYFANDA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è KAYFANDA e a cosa serve**

KAYFANDA contiene il principio attivo odevixibat. Questo medicinale aiuta la rimozione di acidi biliari che si trovano nel fluido digestivo chiamato bile, un fluido prodotto dal fegato che aiuta a digerire i grassi nell'intestino. Dopo aver aiutato nella digestione, gli acidi biliari sono riassorbiti dall'intestino e tornano nel fegato.

#### **Per cosa è utilizzato KAYFANDA**

KAYFANDA è usato per trattare prurito causato da accumulo degli acidi biliari nei pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti dalla sindrome di Alagille (ALGS).

La sindrome di Alagille è una rara malattia genetica che può colpire diverse parti del corpo, tra cui fegato, cuore, occhi, viso, scheletro, vasi sanguigni e reni. I pazienti affetti da questa sindrome hanno un flusso biliare ridotto, che porta a un accumulo di acidi biliari nel sangue e nel fegato (colestasi) che peggiora nel tempo ed è spesso accompagnato da un forte prurito.

#### **Come funziona KAYFANDA (odevixibat)**

Il principio attivo di Kayfanda, odevixibat, riduce l'assorbimento degli acidi biliari da parte dell'intestino. Questo permette agli acidi biliari di fuoriuscire dall'organismo con le feci ed evitare il loro accumulo nel fegato. In questo modo, odevixibat riduce la quantità di acidi biliari presenti nel sangue.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere KAYFANDA**

### **Non prenda KAYFANDA**

- se è allergico a odevixibat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere KAYFANDA se:

- ha una funzionalità epatica fortemente ridotta;
- ha una ridotta funzionalità dello stomaco o dell'intestino, o un ridotto flusso degli acidi biliari tra fegato, cistifellea e intestino tenue dovuta all'assunzione di medicinali, a interventi chirurgici o a malattie diverse dalla ALGS. Queste possono ridurre l'effetto di odevixibat.

Si rivolga al suo medico se presenta diarrea durante l'assunzione di KAYFANDA. Se presenta diarrea, beva molti liquidi per prevenire la disidratazione.

Durante il trattamento con KAYFANDA è possibile riscontrare un aumento dei livelli degli enzimi epatici nei test di funzionalità epatica. Il suo medico verificherà la sua funzione epatica prima e nel corso del trattamento con KAYFANDA. Il suo medico dovrebbe raccomandare un monitoraggio più frequente qualora si registrino valori elevati nelle analisi della funzionalità del fegato.

Prima e durante il trattamento con KAYFANDA, il suo medico dovrebbe verificare anche i valori di vitamina A, D ed E nel sangue ed il suo INR (rapporto internazionale normalizzato, che misura il rischio di emorragia).

### **Bambini**

KAYFANDA non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 6 mesi di età, poiché non è noto se il medicinale sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e KAYFANDA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il trattamento con odevixibat può influire sull'assorbimento delle vitamine liposolubili, come la vitamina A, D ed E.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

L'uso di KAYFANDA non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Non è noto se odevixibat possa passare nel latte materno e avere ripercussioni sul bambino. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con odevixibat, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e dell'assunzione di odevixibat per la madre.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

KAYFANDA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.



### **3. Come prendere KAYFANDA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della malattia epatica progressiva con flusso biliare ridotto.

#### **La dose di KAYFANDA da assumere**

- La dose di odeixibat dipende dal peso. Il suo medico stabilirà la giusta quantità e il dosaggio delle capsule da prendere.
- La dose raccomandata è 120 microgrammi di odeixibat per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno (fino a un massimo di 7 200 microgrammi una volta al giorno). Il suo dottore può raccomandare una riduzione della dose a 40 microgrammi di odeixibat per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno se accusa diarrea con durata  $\geq 3$  giorni, la diarrea è considerata grave o richiede idratazione per via endovenosa.

Se il medicinale non migliora la sua condizione dopo 6 mesi di trattamento giornaliero continuo, il medico le consiglierà un trattamento alternativo.

#### **Come prendere KAYFANDA**

Prenda le capsule una volta al giorno al mattino con o senza cibo.

Tutte le capsule possono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua oppure aperte e cosparse sul cibo o disperse in un liquido adatto all'età (latte materno, latte artificiale o acqua).

Le capsule più grandi da 200 e 600 microgrammi sono destinate a essere aperte e cosparse sul cibo o disperse in un liquido adatto all'età, ma possono anche essere ingerite intere.

Le capsule più piccole da 400 e 1 200 microgrammi sono destinate a essere ingerite intere, ma possono essere anche aperte e cosparse sul cibo o disperse in un liquido adatto all'età.

Istruzioni per aprire le capsule e cospargere il contenuto sul cibo o in un liquido sono riportate alla fine di questo foglietto illustrativo.

#### **Se prende più KAYFANDA di quanto deve**

Informi il medico se pensa di avere preso una quantità eccessiva di KAYFANDA.

Possibili sintomi di sovradosaggio sono diarrea, problemi di stomaco e problemi intestinali.

#### **Se dimentica di prendere KAYFANDA**

In caso di mancata assunzione di KAYFANDA, assuma la dose dimenticata il prima possibile, ma non assuma più di una dose al giorno.

#### **Se interrompe il trattamento con KAYFANDA**

Il trattamento con KAYFANDA non deve essere interrotto senza avere prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati con la seguente frequenza:

**molto comune** (possono interessare più a 1 persona su 10)

- diarrea

**comune** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore addominale (mal di pancia)
- vomito
- aumento dei livelli di enzimi epatici, misurati con gli esami del sangue

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare KAYFANDA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

##### Cosa contiene KAYFANDA

- Il principio attivo è odevixibat.  
Ogni capsula rigida di KAYFANDA da 200 microgrammi contiene 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).  
Ogni capsula rigida di KAYFANDA da 400 microgrammi contiene 400 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).  
Ogni capsula rigida di KAYFANDA da 600 microgrammi contiene 600 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).  
Ogni capsula rigida di KAYFANDA da 1 200 microgrammi contiene 1 200 microgrammi di odevixibat (come sesquidrato).

- Gli altri componenti sono:

##### Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina, ipromellosa

### Involucro della capsula

*KAYFANDA 200 microgrammi e 600 microgrammi capsule rigide*  
Ipromellosa, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172)

*KAYFANDA 400 microgrammi e 1 200 microgrammi capsule rigide*  
Ipromellosa, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)

### Inchiostro da stampa

Gommalacca, glicole propilenico, ossido di ferro nero (E172)

### **Descrizione dell'aspetto di KAYFANDA e contenuto della confezione**

KAYFANDA 200 microgrammi capsule rigide:

Capsule di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo avorio opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A200" in inchiostro nero.

KAYFANDA 400 microgrammi capsule rigide:

Capsule di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo arancione opaco e corpo bianco opaco, con la scritta "A400" in inchiostro nero.

KAYFANDA 600 microgrammi capsule rigide:

Capsule di misura 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tappo e corpo avorio opaco, con la scritta "A600" in inchiostro nero.

KAYFANDA 1 200 microgrammi capsule rigide:

Capsule di misura 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tappo e corpo arancione opaco, con la scritta "A1200" in inchiostro nero.

Le capsule rigide di KAYFANDA sono confezionate in un flacone in plastica (Bottiglia in polietilene ad alta densità (HDPE)) con chiusura in polipropilene antimanomissione e a prova di bambino.

Confezione: 30 capsule rigide

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

### **Produttore**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Regno Unito (Irlanda del Nord)

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

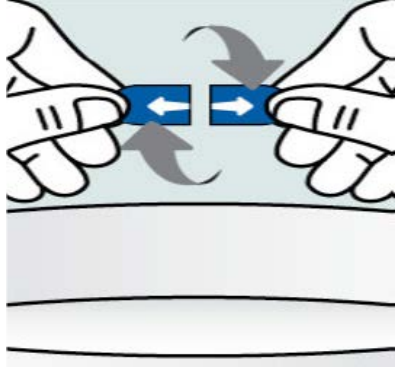
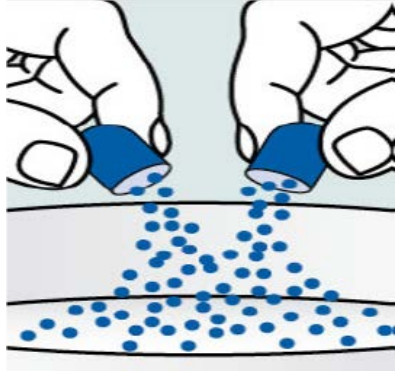

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

## Istruzioni


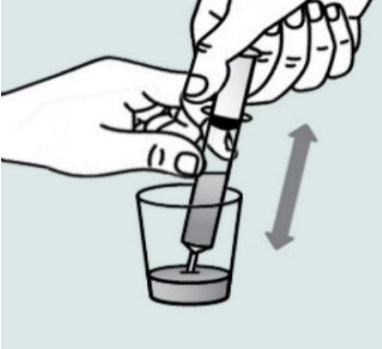
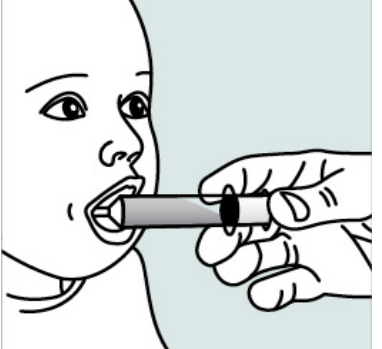
### Istruzioni per aprire le capsule e cospargere il contenuto sul cibo:

Passaggio 1. Mettere una piccola quantità di cibo molle in una ciotola (2 cucchiaini/30 mL di yogurt, purea di mele, purea di banane o carote, budino al cioccolato, budino di riso o porridge di avena). Il cibo deve essere a temperatura ambiente o inferiore.

	<p>Passaggio 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tenere la capsula in senso orizzontale alle due estremità e ruotarle in direzioni opposte.</li></ul>
	<p>Passaggio 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Separarle per svuotare il contenuto nella ciotola con il cibo molle.</li><li>• Picchiettare delicatamente la capsula per assicurarsi che tutti i granuli fuoriescano.</li><li>• Ripetere il passaggio precedente se la dose richiede più di una capsula.</li></ul>
	<p>Passaggio 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mescolare delicatamente il contenuto della capsula nel cibo molle;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Assumere l'intera dose subito dopo aver mescolato. Non conservare la miscela per utilizzarla successivamente.</li><li>• Bere un bicchiere d'acqua dopo aver assunto la dose.</li><li>• Smaltire gli involucri vuoti delle capsule.</li></ul>	

Istruzioni per aprire le capsule e versare il contenuto in un liquido adeguato all'età:

Contattare la farmacia se non si dispone di una siringa per somministrazione orale adatta per la somministrazione a casa.

	<p>Passaggio 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tenere la capsula in posizione orizzontale alle due estremità e ruotarle in direzioni opposte.</li><li>• Separarle e svuotare il contenuto in un bicchiere dosatore o una tazza di piccole dimensioni. I granuli non passano dall'apertura del biberon o della tazza con beccuccio.</li><li>• Picchiettare delicatamente la capsula per assicurarsi che tutti i granuli fuoriescano. Ripetere questo passaggio se la dose richiede più di una capsula.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aggiungere 1 cucchiaino da tè (5 mL) di un liquido adeguato all'età (ad es. latte materno, latte artificiale oppure acqua).</li><li>• Lasciare i granuli nel liquido per circa 5 minuti per fare in modo che si inumidiscano completamente (i granuli non si dissolvono).</li></ul>
	<p>Passaggio 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dopo 5 minuti, posizionare la punta della siringa per somministrazione orale completamente all'interno del bicchiere dosatore.</li><li>• Tirare lentamente indietro lo stantuffo della siringa per prelevare la miscela di liquido/granuli nella siringa. Spingere delicatamente lo stantuffo ed espellere la miscela di liquido/granuli nel bicchiere dosatore. Ripetere per 2 o 3 volte per assicurare la completa miscelazione dei granuli con il liquido.</li></ul>
	<p>Passaggio 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prelevare tutto il contenuto nella siringa per somministrazione orale, tirando indietro lo stantuffo all'estremità della siringa.</li></ul>
	<p>Passaggio 4:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Posizionare la punta della siringa per somministrazione orale nella parte anteriore della bocca del bambino, tra la lingua e la parte interna della guancia, quindi spingere delicatamente lo stantuffo per far defluire la miscela di liquido/granuli tra la lingua e la parte interna della guancia del bambino. Non somministrare la miscela di liquido/granuli nella parte posteriore della gola del bambino, in quanto potrebbe causare conati o soffocamento.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se rimane ancora della miscela di liquido/granuli nel bicchiere dosatore, ripetere i passaggi 3 e 4 fino a quando non sarà stata somministrata l'intera dose.</li><li>• Somministrare l'intera dose immediatamente dopo la miscelazione. Non conservare la miscela di liquido/granuli per utilizzarla successivamente.</li><li>• Dopo la somministrazione della dose, somministrare del latte materno, del latte artificiale o un altro liquido adeguato all'età.</li><li>• Smaltire tutti gli involucri vuoti delle capsule.</li></ul>	

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA  
EUROPEA PER I MEDICINALI**

## **Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:**

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).