

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 200 microgrammes, gélules
KAYFANDA 400 microgrammes, gélules
KAYFANDA 600 microgrammes, gélules
KAYFANDA 1200 microgrammes, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

KAYFANDA 200 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 200 microgrammes d'odévixibat.

KAYFANDA 400 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 400 microgrammes d'odévixibat.

KAYFANDA 600 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 600 microgrammes d'odévixibat.

KAYFANDA 1200 µg, gélules

Chaque gélule contient de l'odévixibat sesquihydraté équivalent à 1200 microgrammes d'odévixibat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

KAYFANDA 200 µg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe opaque ivoire et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A200 ».

KAYFANDA 400 µg, gélules

Gélule de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe opaque orange et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A400 ».

KAYFANDA 600 µg, gélules

Gélule de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques ivoire ; portant l'inscription à l'encre noire « A600 ».

KAYFANDA 1200 µg, gélules

Gélule de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques orange ; portant l'inscription à l'encre noire « A1200 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KAYFANDA est indiqué dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge du SAG.

Posologie

La dose recommandée d'odévixibat est de 120 µg/kg administrée par voie orale une fois par jour le matin. L'odévixibat peut être pris avec ou sans aliments.

Le tableau 1 présente le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement, en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 120 µg/kg/jour, avec une dose quotidienne maximale de 7200 µg par jour.

Tableau 1 : Nombre de gélules d'odévixibat nécessaires pour atteindre la dose nominale de 120 µg/kg/jour

Poids corporel (kg)	Dose totale en µg	Nombre de gélules de 600 µg		Nombre de gélules de 1200 µg
4 à < 7,5	600	1	ou	Sans objet
7,5 à < 12,5	1200	2	ou	1
12,5 à < 17,5	1800	3	ou	Sans objet
17,5 à < 25,5	2400	4	ou	2
25,5 à < 35,5	3600	6	ou	3
35,5 à < 45,5	4800	8	ou	4
45,5 à < 55,5	6000	10	ou	5
≥ 55,5	7200	12	ou	6

La concentration/le nombre de gélules en **gras** est recommandé(e) en fonction de la facilité d'administration prévue. Si nécessaire, les quatre dosages de la gélule peuvent être combinés entre eux pour obtenir la dose nominale.

Réduction de la dose

La dose peut être réduite à 40 µg/kg/jour en cas de problème de tolérance (diarrhée d'une durée ≥ 3 jours, considérée comme sévère ou nécessitant une hydratation par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4)), sans autre étiologie. Une fois les problèmes de tolérance résolus, la dose doit être à nouveau augmentée à 120 µg/kg/jour.

Le tableau 2 présente le dosage et le nombre de gélules qui doivent être prises quotidiennement en fonction du poids corporel pour obtenir une dose approximative de 40 µg/kg/jour.

Tableau 2 : Nombre de gélules d'odévixibat nécessaires pour atteindre la dose nominale de 40 µg/kg/jour

Poids corporel (kg)	Dose totale en µg	Nombre de gélules de 200 µg		Nombre de gélules de 400 µg
4 à < 7,5	200	1	ou	Sans objet
7,5 à < 12,5	400	2	ou	1
12,5 à < 17,5	600	3	ou	Sans objet
17,5 à < 25,5	800	4	ou	2
25,5 à < 35,5	1200	6	ou	3
35,5 à < 45,5	1600	8	ou	4
45,5 à < 55,5	2000	10	ou	5
≥ 55,5	2400	12	ou	6

La concentration/le nombre de gélules en **gras** est recommandé(e) en fonction de la facilité d'administration prévue. Si nécessaire, les quatre dosages de la gélule peuvent être combinés entre eux pour obtenir la dose nominale.

Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique ne peut être établi après 6 mois de traitement quotidien continu par l'odévixibat.

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose d'odévixibat, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, sans excéder une dose par jour.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour l'utilisation de l'odévixibat chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) nécessitant une hémodialyse. Cependant, en raison de l'excrétion rénale négligeable, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

L'odévixibat n'a pas été suffisamment étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). En raison de la faible absorption, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Une surveillance particulière est toutefois conseillée pour les patients ayant une maladie hépatique en phase terminale ou une progression vers une décompensation (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'odévixibat n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

KAYFANDA est utilisé par voie orale. À prendre avec ou sans aliments le matin (voir rubrique 5.2).

Les gélules de plus grande taille de 200 µg et 600 µg sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson, mais elles peuvent aussi être avalées entières.

Les gélules de plus petite taille de 400 µg et 1200 µg sont destinées à être avalées entières mais peuvent aussi être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson.

Si la gélule doit être avalée entière, il convient d'informer le patient de la prendre avec un verre d'eau, le matin.

Administration avec des aliments semi-solides

Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées sur des aliments semi-solides, le patient doit suivre les instructions suivantes :

- Déposer une petite quantité (30 ml ou 2 cuillères à soupe) d'aliments semi-solides (yaourt, compote de pommes, porridge aux flocons d'avoine, purée de bananes, purée de carottes, crème dessert au chocolat ou riz au lait) dans un bol. Les aliments doivent être à une température inférieure ou égale à la température ambiante.
- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granules dans le bol d'aliments semi-solides. La gélule doit être légèrement tapotée pour s'assurer que tous les granulés en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Mélanger délicatement les granulés aux aliments semi-solides avec une cuillère.
- Administrer la totalité de la dose immédiatement après avoir mélangé. Ne pas conserver le mélange en vue d'une utilisation ultérieure.
- Boire un verre d'eau après la prise du médicament.
- Jeter toutes les enveloppes des gélules vides.

Administration avec des boissons (nécessite l'utilisation d'une seringue pour administration orale)

Dans le cas où les gélules sont ouvertes et saupoudrées dans une boisson, le patient/l'aidant doit suivre les instructions suivantes :

- Tenir la gélule horizontalement par les deux extrémités, tourner les deux parties dans les sens opposés et tirer pour faire tomber les granulés dans un petit récipient. La gélule doit être tapotée légèrement pour s'assurer que tous les granulés en sont extraits.
- Répéter l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
- Ajouter 1 cuillère à café (5 mL) d'une boisson adaptée à l'âge de l'enfant (par exemple, du lait maternel, du lait infantile ou de l'eau). Laisser reposer les granulés dans la boisson pendant environ 5 minutes pour permettre un mouillage complet (les granulés ne se dissolvent pas).
- Après 5 minutes, plonger complètement l'embout de la seringue pour administration orale dans le récipient du mélange. Tirer lentement sur le piston de la seringue vers le haut pour aspirer le mélange boisson/granulés dans la seringue. Pousser doucement le piston vers le bas pour faire descendre le mélange boisson/granulés dans le récipient du mélange. Répéter cette opération 2 ou 3 fois pour assurer un mélange complet des granulés dans la boisson (les granulés ne se dissoudront pas).
- Aspirer la totalité du contenu du récipient dans la seringue en tirant le piston de la seringue.
- Placer l'embout de la seringue à l'avant de la bouche de l'enfant, entre la langue et le côté de la bouche, puis pousser doucement le piston vers le bas pour extraire le mélange boisson/granulés entre la langue de l'enfant et le côté de la bouche. Ne pas faire gicler le mélange boisson/granulés au fond de la gorge de l'enfant car cela pourrait provoquer un haut-le-cœur ou un étouffement.
- S'il reste du mélange boisson/granulés dans le récipient, répéter l'étape précédente jusqu'à ce que la totalité de la dose ait été administrée. Le mélange ne doit pas être conservé en vue d'une utilisation ultérieure.
- Après la prise du médicament, faire boire du lait maternel, du lait infantile ou une autre boisson adaptée à l'âge de l'enfant.
- Jeter toutes les enveloppes des gélules vides.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Circulation entéro-hépatique

Le mécanisme d'action de l'odévisibat nécessite que la circulation entéro-hépatique des acides biliaires et le transport des sels biliaires dans les canalicules biliaires soient préservés. Les affections, les médicaments ou les interventions chirurgicales qui altèrent soit la motilité gastro-intestinale, soit la

circulation entéro-hépatique des acides biliaires, y compris le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires, sont susceptibles de réduire l'efficacité de l'odévixibat.

Diarrhée

La diarrhée a été rapportée comme étant un effet indésirable fréquent chez les patients prenant de l'odévixibat. La diarrhée peut entraîner une déshydratation. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour s'assurer d'une hydratation correcte pendant les épisodes de diarrhée (voir rubrique 4.8). Une interruption ou un arrêt du traitement peut être nécessaire en cas de diarrhée persistante.

Surveillance de la fonction hépatique

Des cas d'augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de gamma-glutamyltransférase (GGT) et de bilirubine ont été observés chez les patients recevant de l'odévixibat (voir rubrique 4.8). Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant l'instauration et pendant le traitement par l'odévixibat.

Pour les patients présentant des élévations des tests de la fonction hépatique et une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

Absorption des vitamines liposolubles

Une évaluation des taux de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E) et du rapport international normalisé (INR) est recommandée pour tous les patients avant l'instauration du traitement par l'odévixibat, avec une surveillance conforme à la pratique clinique standard. Si un déficit en vitamines liposolubles est diagnostiqué, un traitement complémentaire doit être prescrit.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vitamines liposolubles

Au cours des essais cliniques, une diminution des taux de vitamines liposolubles a été observée chez certains patients recevant de l'odévixibat. Les taux de vitamines liposolubles doivent être surveillés (voir rubrique 4.4).

Interactions induites par les transporteurs

L'odévixibat est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), qui est un transporteur d'efflux. Chez des sujets adultes sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 7200 µg d'odévixibat et d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la P-gp, a entraîné une augmentation d'environ 50 à 60 % de l'exposition plasmatique de l'odévixibat. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative. Aucune autre interaction potentiellement pertinente induite par les transporteurs n'a été identifiée *in vitro* (voir rubrique 5.2).

Interactions induites par le cytochrome (CYP) P450

Des études *in vitro* ont montré que l'odévixibat n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes CYP (voir rubrique 5.2).

Ces études *in vitro* ont montré que l'odévixibat est un inhibiteur du CYP3A4/5 (voir rubrique 5.2).

Chez des sujets adultes sains, l'utilisation concomitante d'odévixibat et de midazolam (un substrat du CYP3A4) administré par voie orale a entraîné une diminution de 30 % de l'aire sous la courbe (ASC) du midazolam et une diminution de moins de 20 % de l'exposition au 1-OH-midazolam, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Acide ursodésoxycholique (AUDC) et rifampicine

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et la rifampicine.

Médicaments lipophiles

Dans une étude d'interaction réalisée avec un contraceptif oral œstroprogestatif lipophile à base d'œstradiol (EE : 0,03 mg) et de lévonorgestrel (LVN : 0,15 mg) chez des femmes adultes en bonne santé, l'utilisation concomitante d'odévixibat n'a eu aucun effet sur l'ASC du LVN et a réduit l'ASC de l'EE de 17 %, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif. Aucune étude d'interaction n'ayant été réalisée avec d'autres médicaments lipophiles, un effet sur l'absorption d'autres médicaments liposolubles ne peut être exclu.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes. Aucune différence n'est attendue entre les adultes et les enfants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par l'odévixibat.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'odévixibat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'odévixibat n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'odévixibat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'odévixibat dans le lait animal (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par l'odévixibat en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité ou la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'odévixibat n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients avec un SAG traités par l'odéxivibat dans les études cliniques, a été la diarrhée (36,5 %). Les autres effets indésirables rapportés sont des douleurs à l'estomac (17,3 %), des augmentations légères à modérées des tests de la fonction hépatique (incidence combinée de 17,3 %), ainsi que des diminutions des taux de vitamines D (13,5 %) et E (9,6 %) et des vomissements (5,8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés chez les patients avec un SAG sont listés dans le tableau 3.

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3: Fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints du SAG

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhée douleur abdominale ^a ,
	Fréquent	vomissement*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatomégalie, alanine aminotransférase augmentée*, aspartate aminotransférase augmentée*, gamma-glutamyltransférase augmentée*, bilirubine sanguine augmentée*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	déficit en vitamine D
	Fréquent	déficit en vitamine E

^a y compris douleur abdominale haute

*Voir rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »

Description des effets indésirables sélectionnés

Effets indésirables gastro-intestinaux

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la diarrhée, principalement de sévérité légère à modérée et non grave. Quelques patients ont dû interrompre le traitement et une réhydratation a été instaurée en raison de la diarrhée (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables gastro-intestinaux rapportés étaient des douleurs abdominales et des vomissements, de sévérité légère à modérée et dans la plupart des cas de durée limitée.

Affections hépatobiliaires

Les effets indésirables hépatiques les plus fréquents étaient une augmentation de la bilirubine sanguine, des ALAT, des ASAT et de la GGT. La plupart de ces augmentations étaient de sévérité légère et non graves, et n'étaient pas indicatives d'une lésion hépatique induite par le médicament. Des élévations des enzymes hépatiques et des taux de bilirubine ont été observées en raison de la physiopathologie hépatique sous-jacente du SAG. De ce fait, il est recommandé de surveiller les tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

En raison de la diminution de la libération des acides biliaires dans l'intestin et du risque de malabsorption, les patients pédiatriques atteints du SAG ayant une cholestase chronique présentent un risque de carence en vitamines liposolubles même avec une supplémentation (voir rubrique 4.4). Des réductions des taux de vitamines ont été observées au cours d'un traitement à long terme par l'odévixibat ; la majorité de ces patients étaient répondeurs à une supplémentation vitaminique appropriée. Dans l'ensemble, peu de patients présentaient des carences en vitamines liposolubles réfractaires à la supplémentation. Ces effets étaient d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par l'odévixibat.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du médicament, principalement une diarrhée.

La dose maximale administrée à des sujets adultes sains lors des essais cliniques était de 10 000 µg d'odévixibat en une seule prise, sans aucun effet indésirable.

En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures correctives adaptées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique hépatique et biliaire, autres médicaments pour la thérapeutique biliaire, code ATC : A05AX05

Mécanisme d'action

L'odévixibat est un inhibiteur réversible, puissant et sélectif du transporteur iléal des acides biliaires.

L'odévixibat agit localement dans l'iléon distal pour diminuer la réabsorption des acides biliaires et augmenter la clairance des acides biliaires par le côlon, réduisant ainsi la concentration sérique des acides biliaires. L'étendue de la réduction des taux sériques d'acides biliaires n'est pas corrélée à la pharmacocinétique systémique.

Efficacité clinique

L'efficacité de l'odévixibat chez les patients atteints du SAG a été évaluée dans deux essais de phase 3. L'étude A4250-012 (ASSERT) était un essai de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 52 patients ayant un diagnostic confirmé de SAG. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir 120 µg/kg/jour d'odévixibat ou le placebo, et stratifiés selon l'âge à la randomisation (< 10 ans, et ≥ 10 ans à ≤ 18 ans). Les patients présentant un taux d'ALAT > 10 fois la limite normale supérieure (LSN) ou un taux de bilirubine totale > 15 fois la LSN à la sélection ont été exclus de l'essai ASSERT.

Les patients ayant complété l'essai ASSERT étaient éligibles pour s'inscrire dans l'étude A4250-015 (ASSERT-EXT), un essai d'extension en ouvert de 72 semaines. Les résultats ont été analysés pour

ASSERT et consolidés pour les essais ASSERT et ASSERT-EXT, représentant 96 semaines de traitement pour les patients ayant terminé le traitement par l'odévixibat dans les deux essais.

Le critère principal d'évaluation de l'essai ASSERT était la variation du score de sévérité du prurit au 6^{ème} mois (semaines 21 à 24) par rapport à l'initiation sur la base du pire score de prurit déterminé à l'aide d'un instrument d'ObsRO (Observer Reported Outcome). Les évaluations du prurit ont été effectuées le matin et le soir à l'aide d'une échelle de 5 points (0 à 4).

La variation des taux sériques d'acides biliaires entre la valeur initiale et la moyenne des valeurs aux semaines 20 et 24 constituait le principal critère d'évaluation secondaire. Les autres critères secondaires étaient la variation des paramètres de sommeil (évalués à l'aide d'une échelle à 5 points [0 à 4]), du taux de cholestérol total et des résultats des évaluations cliniques des xanthomes entre l'inclusion et la fin du traitement.

L'âge médian (fourchette) des patients de l'essai ASSERT était de 5,45 ans (0,5 à 15,5 ans) ; 51,9 % étaient de sexe masculin et 82,7 % étaient d'origine caucasienne. 92,3 % des patients présentaient une mutation de *JAG1* (Jagged canonical NOTCH ligand 1) et 7,7 % une mutation de *NOTCH2*. Lors de l'inclusion, 98,1 % des patients recevaient des médicaments antiprurigineux concomitants, notamment de l'AUDC (88,5 %). Au total, 51 (98,1 %) des 52 patients présentaient une insuffisance hépatique modérée, et 1 (1,9 %, groupe placebo) une insuffisance hépatique sévère selon la classification de Child-Pugh. L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) moyen initial était de 158,65 mL/min/1,73 m² avec un écart-type (ET) de 51,437 mL/min/1,73 m². Les taux moyens initiaux (ET) d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale étaient respectivement de 173,7 (84,48) U/L, 167,0 (83,22) U/L et 55,14 (47,911) mg/dL. Les valeurs initiales moyennes (ET) pour le score de prurit (fourchette : 0-4) et pour les taux sériques d'acides biliaires étaient similaires chez les patients traités par l'odévixibat (2,80 [0,520] et 237,4 [114,88] µmol/L, respectivement) et les patients sous placebo (3,01 [0,636] et 246,1 [120,53] µmol/L, respectivement).

Le tableau 4 présente la variation du score de prurit moyen basé sur les évaluations ObsRO entre la situation initiale et le 6^{ème} mois (semaines 21 à 24), et la variation des taux sériques d'acides biliaires entre la valeur initiale et la moyenne des valeurs aux semaines 20 et 24.

Tableau 4 : Comparaison des principaux résultats d'efficacité observés avec l'odévixibat par rapport au placebo sur la période de traitement de 24 semaines (essai ASSERT)

	Placebo (N = 17)	Odévixibat 120 µg/kg/jour (N = 35)
Variation du score de prurit moyen entre la situation initiale et le mois 6 (semaines 21 à 24) de traitement		
Moyenne des MC (IC 95 %) ^a	-0,80 (-1,27 ; 0,33)	-1,69 (-2,04 ; 1,34)
Différence de la moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) ^a		-0,88 (-1,44 ; -0,33)
Valeur <i>p</i> bilatérale ^a		0,0025
Variation des taux sériques d'acides biliaries (µmol/L) entre la valeur initiale et la moyenne des valeurs aux semaines 21 et 24 de traitement		
Moyenne des MC (IC 95 %) ^a	22,39 (-34,75 ; 79,52)	-90,35 (61,33 ; 47,56)
Différence de la moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) ^a		-112,74 (-178,78 ; -46,69)
Valeur <i>p</i> bilatérale ^a		0,0012

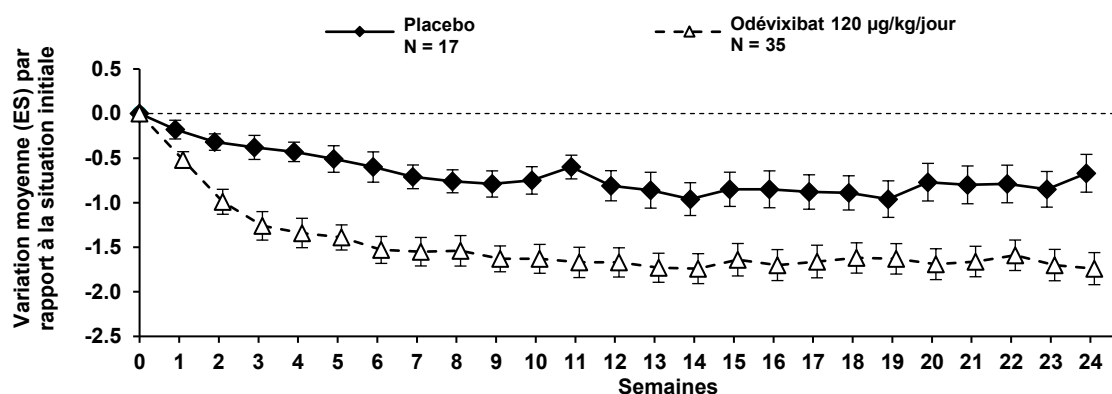
IC : intervalle de confiance. MC : moindres carrés

^a Basé sur l'outil ObsRO qui est une échelle validée de 0 à 4 remplie par les soignants (0 = aucun à 4 = très sévère), où des changements $\geq 1,0$ se sont avérés cliniquement significatifs.

^b Les analyses reposent sur un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) avec le score de prurit initial ou le taux sérique d'acides biliaries initial (selon le critère d'évaluation analysé) comme covariable, et la stratification selon l'âge à l'inclusion (< 10 ans, ≥ 10 ans), la valeur initiale de bilirubine directe (score de prurit uniquement), le groupe de traitement, le temps (mois/visites) et l'interaction traitement/temps comme effets fixes.

Les figures 1 et 2 donnent une représentation graphique des variations moyennes (erreur standard [ES]) par rapport à la situation initiale des scores de prurit moyens dans chaque groupe de traitement à chaque semaine, et des taux sériques d'acides biliaries dans chaque groupe de traitement à chaque mois, respectivement.

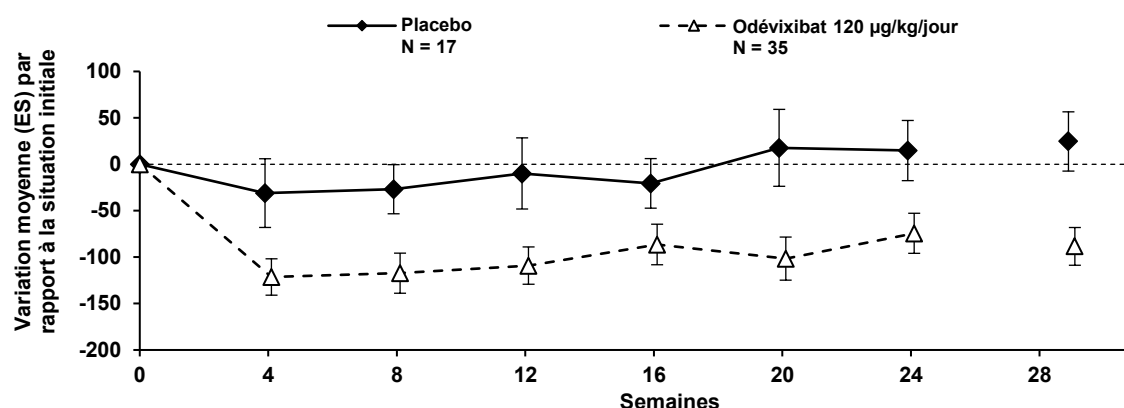
Figure 1 : Variation moyenne ($\pm$ ES) par rapport à la situation initiale du score de sévérité du prurit (grattage) en fonction du temps (ASSERT)



Nombre de patients

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/jour	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

Figure 2 : Variation moyenne ($\pm$ ES) par rapport à la situation initiale de la concentration sérique d'acides biliaires ($\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (ASSERT)

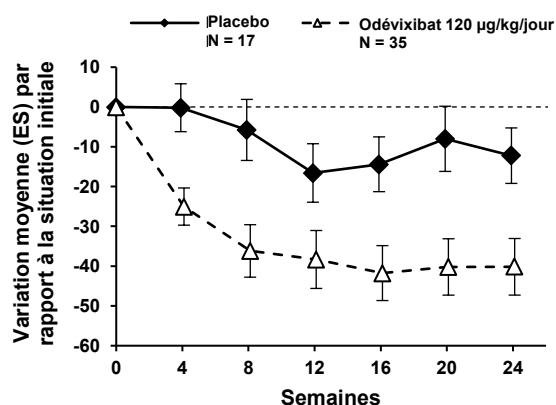


Nombre de patients							
Placebo	17	16	15	16	17	15	16
120 µg/kg/jour	35	34	35	35	35	35	33
							17
							35

Conformément aux résultats concernant la réduction de la sévérité du prurit (grattage), l'odévisibat a permis une amélioration de plusieurs paramètres du sommeil. La figure 3 donne une représentation graphique de la variation moyenne (ES) par rapport à la situation initiale de l'amélioration de 2 des paramètres du sommeil en fonction du groupe de traitement à chaque mois, à savoir le pourcentage de jours où les patients ont nécessité une aide pour s'endormir et le score de fatigue diurne. Des résultats comparables ont été observés avec le temps pour le pourcentage de jours où l'enfant a eu besoin d'être soulagé avant d'aller dormir et le pourcentage de jours où la présence de l'aidant a été requise pour qu'il s'endorme.

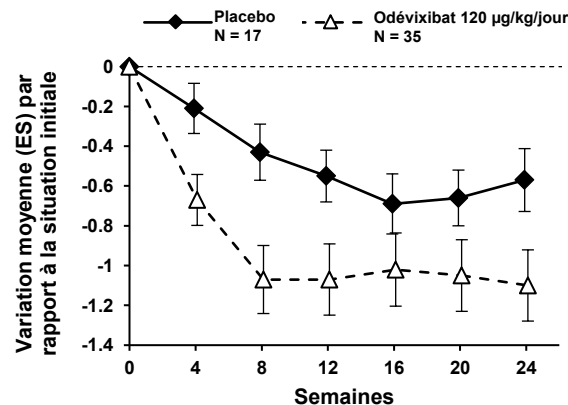
Figure 3 : Variation moyenne ($\pm$ ES) par rapport à la situation initiale des paramètres du sommeil en fonction du temps (essai 1 sur le SAG)

Pourcentage de jours où une aide a été nécessaire pour s'endormir



Nombre de patients							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/jour	35	33	34	33	34	34	33

Score de fatigue



Nombre de patients							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/jour	35	34	34	34	33	35	34

Au total, 44 (85 %) des 52 patients ayant reçu de l'odévisibat au cours des études de phase 3 ont terminé la période de traitement de 72 semaines dans ASSERT EXT. La durée médiane du traitement par l'odévisibat pour les 52 patients dans les études de phase 3 consolidées était de 99,79 semaines et allait jusqu'à 2,5 ans. Au total, 45 (87 %) des 52 patients avaient reçu plus de 72 semaines de traitement par l'odévisibat, dont 32 (64 %) plus de 96 semaines de traitement.

La poursuite du traitement par 120 µg/kg/jour d'odévixibat dans le cadre de l'essai ASSERT-EXT a été associée à une amélioration supplémentaire du score du prurit avec des résultats pour la population consolidée aux semaines 69-72 (n = 43) montrant une variation moyenne (ET) par rapport à la valeur de base de 1,95 (0,838). Pour les 31 patients ayant reçu de l'odévixibat dans les deux études de phase 3 et disposant de données disponibles pour l'analyse, une amélioration continue a été observée jusqu'aux semaines 93-96 avec une variation moyenne (ET) par rapport à la valeur de base de 2,18 (0,876). La réduction des taux d'acides biliaires sériques a été maintenue à la semaine 72, avec une variation moyenne par rapport à la valeur de base de 119,4 µmol/L (48,8 µg/mL ; n = 44). Parmi les 30 patients ayant reçu de l'odévixibat dans les deux études de phase 3 et disposant de données disponibles pour l'analyse à la semaine 96, la variation par rapport à la valeur de base des taux d'acides biliaires sériques était de 123,9 µmol/L (50,6 µg/mL). Les améliorations des paramètres du sommeil, des niveaux de cholestérol sérique et des xanthomes ont été maintenues pendant le traitement à long terme

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'odévixibat est très peu absorbé après administration par voie orale ; les données de biodisponibilité absolue chez l'homme ne sont pas disponibles, et la biodisponibilité relative estimée est < 1 %. Le pic de concentration plasmatique de l'odévixibat ($C_{\max}$) est atteint en 1 à 5 heures. Les expositions observées chez les patients pédiatriques (âge compris entre 0,756 et 17,1 ans ; poids compris entre 5,6 et 58 kg) se limitent aux valeurs minimales. Pour la dose de 120 µg/kg/jour, les valeurs minimales se situaient en dessous de la limite de détection pour 40 % des échantillons prélevés chez les patients atteints d'un SAG. Les valeurs de $C_{\max}$ dans une population de patients pédiatriques atteints du SAG pour la dose de 120 µg/kg/jour était de 1,13 ng/mL et l'ASC moyenne était de 13,2 ng x h/mL. Il n'a pas été observé d'accumulation de l'odévixibat après une dose quotidienne unique.

Effet des aliments

L'exposition systémique de l'odévixibat ne permet pas de prédire son efficacité. Par conséquent, aucune adaptation posologique en fonction des effets des aliments n'est jugée nécessaire. Une administration avec un repas riche en matières grasses (800 à 1 000 calories, environ 50 % de la teneur calorique totale du repas provenant des matières grasses) a entraîné des diminutions d'environ 72 % et 62 % de la $C_{\max}$ et de l'ASC₀₋₂₄, respectivement, par rapport à une administration en conditions de jeûne. Lorsque l'odévixibat a été saupoudré sur une compote de pommes, des diminutions d'environ 39 % et 36 % de la $C_{\max}$ et de l'ASC₀₋₂₄, respectivement, ont été observées par rapport à une administration en conditions de jeûne. Compte tenu de l'absence de rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) et de la nécessité de saupoudrer le contenu de la gélule d'odévixibat sur les aliments pour les enfants en bas âge, l'odévixibat peut être administré avec les aliments.

Distribution

L'odévixibat se lie à plus de 99 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution moyen (V/F) chez les patients SAG est estimé à 1 160 L. La moyenne géométrique du V/F ajusté au poids corporel pour l'ALGS est de 57,9 L/kg.

Biotransformation

L'odévixibat est métabolisé de façon minime chez l'homme.

Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 3 000 µg d'odévixibat radiomarqué chez des adultes en bonne santé, en moyenne 82,9 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les selles et moins de 0,002 % a été retrouvé dans les urines. Il a été déterminé que plus de 97 % de la radioactivité fécale était de l'odévixibat sous forme inchangée.

La clairance apparente moyenne (CL/F) chez les patients atteints d'un SAG est estimée à 212 L/h, et la demi-vie moyenne est d'environ 4,75 heures. La moyenne géométrique de la CL/F ajustée au poids corporel pour l'ALGS est de 10,5 L/h/kg.

Linéarité/non-linéarité

La C_{max} et l' ASC_{0-t} augmentent avec l'augmentation des posologies de manière proportionnelle à la dose ; cependant, en raison de la forte variabilité interindividuelle d'environ 40 %, il n'est pas possible d'estimer avec précision la proportionnalité de la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

En accord avec le mécanisme et le site d'action de l'odévixibat dans le tractus gastro-intestinal, aucune relation entre l'exposition systémique et les effets cliniques n'est observée. De même, aucune relation dose-réponse n'a pu être établie pour la gamme de doses étudiée (10-200 µg/kg/jour) ni au niveau des paramètres pharmacodynamiques du 7 α -hydroxy-4 cholestène-3 one (C4) et le facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF19).

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'odévixibat n'a été observée sur la base de l'âge, du sexe ou de la race.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Tous les patients atteints de PFIC et tous les patients atteints du SAG présentaient un certain degré d'insuffisance hépatique en raison de la maladie. D'après l'analyse PK de population, les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et chez les patients dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la CL/F était 77 % inférieure à celle des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou sans insuffisance hépatique, et l'exposition à l'odévixibat était 4 à 9 fois supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'ASC plasmatique à la dose de 120 µg/kg/jour était comprise entre 1,52 et 10,4 ng × h/mL chez les patients de classe A sur l'échelle de Child-Pugh, et entre 5,50 et 74,5 ng × h/mL chez les patients de classe B sur l'échelle de Child-Pugh. Bien que les valeurs CL/F étaient plus faibles et que les valeurs V/F étaient plus importantes chez les patients de classe B sur l'échelle de Child-Pugh par rapport aux autres patients, aucune accumulation de l'odévixibat n'a été observée et le profil de sécurité était comparable entre les groupes de patients. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

Patients présentant une insuffisance rénale

Il n'existe pas de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais l'influence de l'insuffisance rénale devrait être faible compte tenu de la faible exposition systémique à l'odévixibat et du fait qu'il ne soit pas excrété dans les urines.

Études *in vitro*

Les études *in vitro* ont montré que l'odévixibat n'inhibe pas le CYP 1A2, le CYP 2B6, le CYP 2C8, le CYP 2C9, le CYP 2C19 ou le CYP 2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes, mais qu'il est un inhibiteur du CYP3A4/5.

L'odévixibat n'inhibe pas les transporteurs P-gp, la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), les transporteurs d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), le transporteur de cations organiques (OCT2), les transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 ou MATE2-K).

L'odévixibat est un substrat du transporteur d'efflux gastro-intestinal P-gp, mais pas de la BCRP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides, une mise bas/avortement précoce a été observé(e) chez deux lapines recevant de l'odévixibat pendant la période d'organogenèse du développement fœtal à une exposition $\geq 1,6$ fois l'exposition clinique anticipée (sur la base de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odévixibat). Des réductions du poids corporel maternel et de la consommation alimentaire ont été notées dans tous les groupes traités (transitoires à une exposition 0,5 fois la dose prévue).

À partir d'une exposition 0,5 fois l'exposition clinique humaine (sur la base de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odévixibat), il a été constaté que 7 fœtus (1,3 % de tous les fœtus des lapines exposées à l'odévixibat) dans tous les groupes traités présentaient des anomalies cardiovasculaires (notamment caractérisées par un diverticule ventriculaire, un petit ventricule et un arc aortique dilaté). Aucune malformation de ce type n'a été observée lorsque l'odévixibat a été administré à des rates gravides. En raison des résultats obtenus chez les lapins, un effet de l'odévixibat sur le développement cardiovasculaire ne peut être exclu.

L'odévixibat n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction, la fertilité, le développement embryo-fœtal ou le développement prénatal/postnatal chez le rat à une exposition 133 fois l'exposition clinique anticipée (sur la base de l'ASC₀₋₂₄ plasmatique totale de l'odévixibat), y compris chez les juvéniles (exposition 63 fois l'exposition humaine anticipée).

Les informations sur l'excrétion de l'odévixibat dans le lait des animaux sont insuffisantes. La présence d'odévixibat dans le lait maternel n'a pas été mesurée dans les études effectuées chez l'animal. Une exposition a été mise en évidence chez les petits allaités au cours de l'étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat (3,2 à 52,1 % de la concentration plasmatique d'odévixibat des mères allaitantes). Il est donc possible que l'odévixibat soit présent dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Hypromellose

Enveloppe de la gélule

KAYFANDA 200 µg et 600 µg, gélules

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

KAYFANDA 400 µg et 1200 µg, gélules

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Encre de marquage

Laque

Propylène glycol

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon inviolable avec une sécurité pour les enfants, en polypropylène.

Présentation : 30 gélules

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/001

EU/1/24/1854/002

EU/1/24/1854/003

EU/1/24/1854/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 septembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
Comté d'Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toute ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'octroi de l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'étudier plus en détail la sécurité à long terme l'odévixibat dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude basée sur les données d'un registre de maladies chez les patients atteints d'un SAG, âgés de 6 mois ou plus selon un protocole convenu.	Des rapports intermédiaires annuels doivent être soumis en même temps que les réévaluations annuelles.
Afin d'assurer une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité de l'odévixibat dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus, le titulaire de l'AMM fournira des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la sécurité et l'efficacité de l'odévixibat.	Annuel (dans le cadre de la réévaluation annuelle)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES GÉLULES DE 200 MICROGRAMMES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

KAYFANDA 200 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

KAYFANDA 200 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON POUR GÉLULES DE 200 MICROGRAMMES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

KAYFANDA 200 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES GÉLULES DE 400 MICROGRAMMES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

KAYFANDA 400 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 400 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

KAYFANDA 400 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DU FLACON POUR GÉLULES DE 400 MICROGRAMMES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 400 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 400 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES GÉLULES DE 600 MICROGRAMMES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 600 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 600 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

KAYFANDA 600 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DU FLACON POUR GÉLULES DE 600 MICROGRAMMES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 600 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 600 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES GÉLULES DE 1200 MICROGRAMMES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 1200 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 1200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1854/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

KAYFANDA 1 200 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ÉTIQUETTE DU FLACON POUR GÉLULES DE 1200 MICROGRAMMES
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KAYFANDA 1200 microgrammes, gélules
odévixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 1200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

KAYFANDA 200 microgrammes, gélules
KAYFANDA 400 microgrammes, gélules
KAYFANDA 600 microgrammes, gélules
KAYFANDA 1200 microgrammes, gélules
odévixibat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KAYFANDA et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KAYFANDA ?
3. Comment prendre KAYFANDA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver KAYFANDA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KAYFANDA et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que KAYFANDA ?

KAYFANDA contient la substance active odévixibat. Ce médicament aide à éliminer les acides biliaires qui sont présents dans la bile, un liquide digestif produit par le foie qui aide à décomposer les graisses dans les intestins. Après avoir aidé à la digestion, les acides biliaires sont absorbés par l'intestin et retournent dans le foie.

Dans quels cas KAYFANDA est-il utilisé ?

KAYFANDA est utilisé pour traiter les démangeaisons causées par l'accumulation de bile chez les patients âgés de 6 mois ou plus atteints d'un syndrome d'Alagille (SAG).

Le SAG est une maladie génétique rare pouvant toucher différentes parties du corps, notamment le foie, le cœur, les yeux, le visage, le squelette, les vaisseaux sanguins et les reins. Il provoque une réduction du flux biliaire, entraînant une accumulation d'acides biliaires (cholestase) qui s'aggrave avec le temps et s'accompagne souvent de fortes démangeaisons.

Comment KAYFANDA (odévixibat) agit-il ?

La substance active de KAYFANDA, l'odévixibat, réduit l'absorption des acides biliaires dans l'intestin. Cela leur permet d'être évacués par les selles et empêche leur accumulation dans le foie. L'odévixibat réduit ainsi la quantité d'acides biliaires présents dans le sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KAYFANDA ?

Ne prenez jamais KAYFANDA

- si vous êtes allergique à l'odévixibat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre KAYFANDA dans les cas suivants :

- une fonction hépatique sévèrement réduite ;
- une réduction du fonctionnement de l'estomac ou de l'intestin, ou une réduction de la circulation des acides biliaires entre le foie, la vésicule biliaire et l'intestin grêle dues à un médicament, une intervention chirurgicale ou une maladie autre que le SAG. Ceci peut réduire l'effet de l'odévixibat.

Adressez-vous à votre médecin en cas de diarrhée pendant la prise de KAYFANDA. Si vous avez une diarrhée, buvez abondamment pour prévenir toute déshydratation.

Une augmentation des taux des enzymes hépatiques peut être observée lors de l'évaluation de la fonction hépatique pendant le traitement par KAYFANDA. Votre médecin contrôlera votre fonction hépatique avant le début et pendant le traitement par KAYFANDA. Votre médecin peut recommander une surveillance plus fréquente si vous avez des valeurs des tests de la fonction hépatique élevées.

Avant et pendant le traitement, votre médecin pourra également vérifier vos taux sanguins de vitamines A, D et E et votre INR (rapport international normalisé, qui mesure votre risque de saignement).

Enfants

KAYFANDA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois car on ne sait pas si le médicament est sûr et efficace dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et KAYFANDA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Le traitement par l'odévixibat peut affecter l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D et E.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'utilisation de KAYFANDA n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

On ne sait pas si l'odévixibat peut passer dans le lait maternel et affecter le bébé. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou éviter le traitement par l'odévixibat, en tenant compte des avantages de l'allaitement pour le bébé et du traitement par l'odévixibat pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KAYFANDA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre KAYFANDA ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies hépatiques progressives avec réduction du flux biliaire.

Quelle dose de KAYFANDA devez-vous prendre ?

- La dose de KAYFANDA dépend de votre poids. Votre médecin déterminera le nombre et le dosage des gélules que vous devez prendre.
- La dose recommandée est de 120 microgrammes d'odévixibat par kilogramme de poids corporel une fois par jour (jusqu'à un maximum de 7200 microgrammes une fois par jour). Votre médecin peut recommander de réduire la dose à 40 microgrammes d'odévixibat par kilogramme de poids corporel une fois par jour si vous avez une diarrhée qui dure ≥ 3 jours, qui est considérée comme sévère, ou qui nécessite une réhydratation par voie intraveineuse.

Si le médicament n'améliore pas votre état après 6 mois de traitement quotidien continu, votre médecin vous recommandera un autre traitement.

Comment prendre KAYFANDA ?

Prenez les gélules une fois par jour, le matin, avec ou sans aliments.

Toutes les gélules peuvent être avalées entières avec un verre d'eau ou ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson adaptée à l'âge (par exemple : le lait maternel, le lait infantile ou l'eau).

Les gélules de plus grande taille de 200 et 600 microgrammes sont destinées à être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson adaptée à l'âge, mais peuvent être avalées entières. Les gélules de plus petite taille de 400 et 1200 microgrammes sont destinées à être avalées entières mais peuvent être ouvertes et saupoudrées sur les aliments ou dans une boisson adaptée à l'âge.

Des instructions détaillées sur la manière d'ouvrir les gélules et de les saupoudrer sur la nourriture ou dans une boisson sont disponibles à la fin de cette notice.

Si vous avez pris plus de KAYFANDA que vous n'auriez dû

Informez votre médecin si vous pensez avoir pris trop de KAYFANDA.

Les symptômes possibles d'un surdosage sont une diarrhée et des problèmes gastro-intestinaux.

Si vous oubliez de prendre KAYFANDA

Si vous avez oublié de prendre KAYFANDA, prenez la dose oubliée dès que possible, mais ne prenez pas plus d'une dose par jour.

Si vous arrêtez de prendre KAYFANDA

N'arrêtez pas de prendre KAYFANDA sans en parler d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleur abdominale (ventre)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- vomissement
- augmentation de la taille du foie

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KAYFANDA ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez le médicament dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KAYFANDA

- La substance active est l'odévixibat.
Chaque gélule de KAYFANDA 200 microgrammes contient 200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).
Chaque gélule de KAYFANDA 400 microgrammes contient 400 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).
Chaque gélule de KAYFANDA 600 microgrammes contient 600 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).
Chaque gélule de KAYFANDA 1200 microgrammes contient 1200 microgrammes d'odévixibat (sous forme sesquihydratée).

Les autres composants sont :

- Contenu de la gélule
Cellulose microcristalline, hypromellose

Enveloppe de la gélule

KAYFANDA 200 microgrammes et 600 microgrammes, gélules

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172)

KAYFANDA 400 microgrammes et 1200 microgrammes, gélules

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)

Encre de marquage

Laque, propylène glycol, oxyde de fer noir (E172)

Comment se présente KAYFANDA et contenu de l'emballage extérieur

KAYFANDA 200 microgrammes, gélules :

Gélules de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe opaque ivoire et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A200 ».

KAYFANDA 400 microgrammes, gélules :

Gélules de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe opaque orange et d'un corps opaque blanc ; portant l'inscription à l'encre noire « A400 ».

KAYFANDA 600 microgrammes, gélules :

Gélules de taille 0 (21,7 mm × 7,64 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques ivoire ; portant l'inscription à l'encre noire « A600 ».

KAYFANDA 1200 microgrammes, gélules :

Gélules de taille 3 (15,9 mm × 5,82 mm) composée d'une coiffe et d'un corps opaques orange ; portant l'inscription à l'encre noire « A1200 ».

Les gélules KAYFANDA sont conditionnées dans un flacon en plastique (flacon en polyéthylène haute densité (PEHD)) muni d'un bouchon inviolable avec une sécurité pour les enfants, en polypropylène. Présentation : 30 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
Comté d'Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxembourg

Ipsen NV

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA

Tel: + 39 02 39 22 41

България

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de ces maladies il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

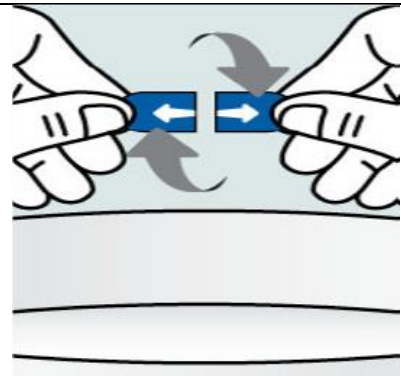
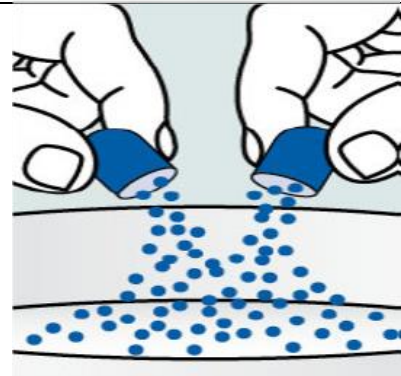
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions

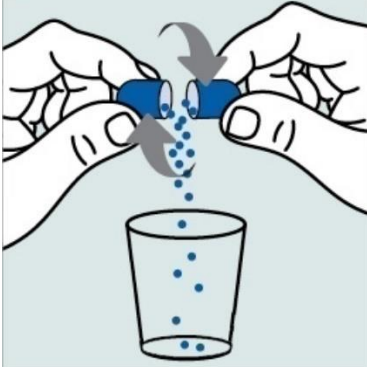
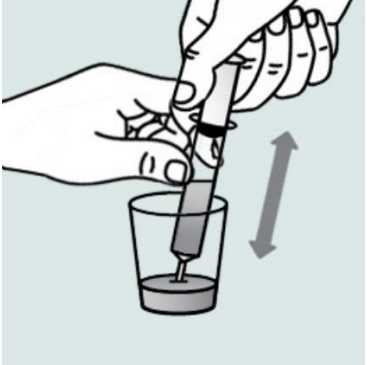
Instructions pour ouvrir les gélules et saupoudrer le contenu sur les aliments :

Étape 1. Placez une petite quantité d'aliments semi-solides dans un bol (2 cuillères à soupe/30 ml de yaourt, de compote de pommes, de purée de bananes ou de carottes, de crème dessert au chocolat, de riz au lait ou de porridge aux flocons d'avoine). Les aliments doivent être à température inférieure ou égale à la température ambiante.

	Étape 2 : • Tenez la gélule horizontalement par les deux extrémités et tourner les deux parties dans les sens opposés.
	Étape 3 : • Tirez pour vider le contenu dans le bol d'aliments semi-solides. • Tapotez doucement la gélule pour s'assurer que tous les granulés sont extraits. • Répétez l'étape précédente si la dose nécessite plus d'une gélule.
	Étape 4 : • Mélangez délicatement le contenu de la gélule à l'aliment semi-solide.
• Prenez la totalité de la dose immédiatement après avoir mélangé. Ne conservez pas le mélange pour une utilisation ultérieure. • Buvez un verre d'eau après la prise du médicament. • Jetez les enveloppes des gélules vides.	

Instructions pour ouvrir les gélules et saupoudrer leur contenu dans une boisson adaptée à l'âge :

Contactez votre pharmacien si vous ne disposez pas d'une seringue pour administration orale à domicile.

	Étape 1 : • Tenez la gélule horizontalement aux deux extrémités et tournez les deux parties dans les sens opposés. • Tirez-les et faites tomber le contenu dans une petite tasse ou un verre. Les granulés ne passeront pas à travers l'ouverture d'un biberon ou d'une tasse à bec. • Tapotez légèrement la gélule pour vous assurer que tous les granulés en sont extraits. Répétez cette étape si la dose nécessite plus d'une gélule.
	• Ajouter 1 cuillère à café (5 mL) d'une boisson adaptée à l'âge (par exemple du lait maternel, du lait infantile ou de l'eau). • Laisser les granulés dans la boisson pendant environ 5 minutes pour permettre le mouillage complet (les granulés ne se dissoudront pas dans le liquide).
	Étape 2 : • Après 5 minutes, plongez complètement l'embout d'une seringue pour administration orale dans le gobelet du mélange. • Tirez lentement le piston de la seringue vers le haut pour aspirer le mélange boisson/granulés dans la seringue. Poussez doucement le piston vers le bas pour expulser le mélange boisson/granulés dans le gobelet du mélange. Répétez l'opération 2 ou 3 fois pour assurer un mélange complet des granulés dans la boisson.
	Étape 3 : • Prélevez la totalité du contenu dans la seringue pour administration orale en tirant sur le piston de la seringue.
	Étape 4 : • Placez l'embout de la seringue dans la partie avant de la bouche de l'enfant, entre la langue et le côté de la bouche, puis pousser doucement le piston vers le bas pour faire sortir le mélange boisson/granulés entre la langue et le côté de la bouche. Ne faites pas gicler le mélange boisson/granulés dans le fond de la gorge de l'enfant, car cela pourrait provoquer un haut-le-cœur ou un étouffement.
• S'il reste du mélange boisson/granulés dans le gobelet du mélange, répétez les étapes 3 et 4 jusqu'à ce que la totalité de la dose ait été administrée. • Administrez la totalité de la dose immédiatement après le mélange. Ne conservez pas le mélange boisson/granulés en vue d'une utilisation ultérieure. • Après la prise du médicament, donnez à boire du lait maternel, du lait infantile ou une autre boisson adaptée à l'âge de l'enfant). • Jetez les enveloppes des gélules vides.	