

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 200 microgram harde capsules
KAYFANDA 400 microgram harde capsules
KAYFANDA 600 microgram harde capsules
KAYFANDA 1200 microgram harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

KAYFANDA 200 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 200 microgram odevixibat.

KAYFANDA 400 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 400 microgram odevixibat.

KAYFANDA 600 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 600 microgram odevixibat.

KAYFANDA 1200 microgram harde capsules

Elke harde capsule bevat odevixibat-sesquihydraat, overeenkomend met 1200 microgram odevixibat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

KAYFANDA 200 microgram harde capsules

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, opake dop en witte, opake romp, met het opschrift “A200” in zwarte inkt.

KAYFANDA 400 microgram harde capsules

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, opake dop en witte, opake romp, met het opschrift “A400” in zwarte inkt.

KAYFANDA 600 microgram harde capsules

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivoorkleurige, opake dop en romp, met het opschrift “A600” in zwarte inkt.

KAYFANDA 1200 microgram harde capsules

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, opake dop en romp, met het opschrift “A1200” in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KAYFANDA is geïndiceerd voor de behandeling van cholestatische pruritus bij het Alagille-syndroom (ALGS) bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden en ouder (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door en uitgevoerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van ALGS.

Dosering

De aanbevolen dosis odeixibat is 120 µg/kg eenmaal daags 's ochtends oraal toegediend. Odeixibat kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Tabel 1 vermeldt de sterkte en het aantal capsules dat op basis van het lichaamsgewicht dagelijks moet worden toegediend om bij benadering tot een dosering van 120 µg/kg/dag te komen, met een maximale dagelijkse dosis van 7200 µg per dag.

Tabel 1: Aantal benodigde capsules odeixibat om de nominale dosis van 120 µg/kg/dag te bereiken

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis in µg	Aantal capsules van 600 µg		Aantal capsules van 1200 µg
4 tot < 7,5	600	1	of	Niet van toepassing (N.v.t.)
7,5 tot < 12,5	1200	2	of	1
12,5 tot < 17,5	1800	3	of	N.v.t.
17,5 tot < 25,5	2400	4	of	2
25,5 tot < 35,5	3600	6	of	3
35,5 tot < 45,5	4800	8	of	4
45,5 tot < 55,5	6000	10	of	5
≥ 55,5	7200	12	of	6

Vetgedrukte sterkten/aantallen van capsules worden aanbevolen, omdat deze naar verwachting makkelijk toe te dienen zijn. Indien nodig kan elk van de vier sterktes van de capsules naar behoefte worden gecombineerd om de nominale dosis te verkrijgen.

Dosisreductie

Dosisreductie tot 40 µg/kg/dag kan worden overwogen indien er problemen met de verdraagbaarheid optreden (diarree die 3 dagen of langer aanhoudt, als ernstig wordt beschouwd of intraveneuze (IV) hydratatie vereist (zie rubriek 4.4)) in afwezigheid van andere oorzaken. Zodra de problemen met de verdraagbaarheid stabiliseren, zou de dosis verhoogd moeten worden tot 120 µg/kg/dag.

Tabel 2 vermeldt de sterkte en het aantal capsules dat op basis van het lichaamsgewicht dagelijks moet worden toegediend om bij benadering tot een dosering van 40 µg/kg/dag te komen.

Tabel 2: Aantal benodigde capsules odevixibat om de nominale dosis van 40 µg/kg/dag te bereiken

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis in µg	Aantal capsules van 200 µg		Aantal capsules van 400 µg
4 tot < 7,5	200	1	of	N.v.t.
7,5 tot < 12,5	400	2	of	1
12,5 tot < 17,5	600	3	of	N.v.t.
17,5 tot < 25,5	800	4	of	2
25,5 tot < 35,5	1200	6	of	3
35,5 tot < 45,5	1600	8	of	4
45,5 tot < 55,5	2000	10	of	5
≥ 55,5	2400	12	of	6

Vetgedrukte sterkten/aantallen van capsules worden aanbevolen, omdat deze naar verwachting makkelijk toe te dienen zijn. Indien nodig kan elk van de vier sterktes van de capsules naar behoefte worden gecombineerd om de nominale dosis te verkrijgen.

Voor patiënten bij wie na zes maanden ononderbroken dagelijkse behandeling met odevixibat geen behandelvoordeel kan worden vastgesteld, moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Gemiste doses

Als een dosis odevixibat wordt overgeslagen, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen, zonder de eenmaaldaagse dosis te overschrijden.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van odevixibat bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte waarvoor hemodialyse nodig is. Vanwege de verwaarloosbare uitscheiding via de nieren is voor deze patiënten echter geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Odevixibat is onvoldoende onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Vanwege de minimale absorptie is geen dosisaanpassing vereist. Nauwgezette monitoring wordt echter geadviseerd voor patiënten met leverziekte in het eindstadium of progressie naar decompensatie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van odevixibat bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

KAYFANDA is bestemd voor oraal gebruik. Het middel moet 's ochtends worden ingenomen, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

De grotere capsules (200 µg en 600 µg) zijn bedoeld om te worden geopend om de inhoud over voedsel of in een vloeistof te strooien, maar ze mogen ook in hun geheel worden doorgeslikt.

De kleinere capsules (400 µg en 1200 µg) zijn bedoeld om in hun geheel te worden doorgeslikt, maar ze mogen ook worden geopend om de inhoud over voedsel of in een vloeistof te strooien.

Als de capsule in haar geheel wordt doorgeslikt, moet de patiënt geïnstrueerd worden de capsule 's ochtends in te nemen met een glas water.

Toediening in zacht voedsel

Voor het openen van capsules en het strooien van de inhoud over zacht voedsel moet de patiënt/verzorger de volgende instructies krijgen:

- Doe een beetje (30 ml/2 eetlepels) zacht voedsel (yoghurt, appelmoes, havermoutpap, gepakte banaan, wortelpuree, chocoladepudding of rijstepap) in een kom. Het voedsel moet op kamertemperatuur of kouder zijn.
- Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast, draai in tegengestelde richtingen en trek de capsule uit elkaar om de inhoud te legen in de kom met zacht voedsel. Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven.
- Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
- Meng de bolletjes voorzichtig met een lepel door het zachte voedsel.
- Neem de hele dosis onmiddellijk na het mengen in. Bewaar het mengsel niet om later te gebruiken.
- Drink een glas water na de dosis.
- Gooi alle lege capsulehulzen weg.

Toediening in vloeistoffen (hiervoor is een doseerspuit voor orale toediening nodig)

Voor het openen van capsules en het strooien van de inhoud in een vloeistof moet de patiënt/verzorger de volgende instructies krijgen:

- Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast, draai in tegengestelde richtingen en trek de capsule uit elkaar om de inhoud te legen in een kleine mengbeker. Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven.
- Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
- Voeg 1 theelepel (5 ml) van een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) toe. Laat de bolletjes ongeveer 5 minuten in de vloeistof liggen, zodat ze helemaal nat kunnen worden (de bolletjes lossen niet op).
- Plaats na 5 minuten de punt van de doseerspuit voor orale toediening helemaal in de mengbeker. Trek de zuiger van de spuit langzaam op om het vloeistof/bolletjesmengsel in de spuit op te zuigen. Druk de zuiger voorzichtig weer omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel terug in de mengbeker te spuiten. Herhaal dit 2 tot 3 keer om ervoor te zorgen dat de bolletjes volledig door de vloeistof worden gemengd (de bolletjes lossen niet op).
- Trek de volledige inhoud op in de spuit door de zuiger tot aan het einde uit de spuit te trekken.
- Plaats de punt van de spuit voor in de mond van het kind tussen de tong en de zijkant van de mond en druk vervolgens de zuiger omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel tussen de tong en de zijkant van de mond van het kind te spuiten. Spuit geen vloeistof/bolletjes achter in de keel van het kind, want dit kan kokhalzen of verslikken veroorzaken.
- Indien er wat bolletjes/vloeistofmengsel achterblijft in de mengbeker, herhaalt u de vorige stap totdat de volledige dosis is toegediend. Het mengsel mag niet worden bewaard om later te gebruiken.
- Laat het kind na de toediening moedermelk, zuigelingenvoeding of een andere voor de leeftijd geschikte vloeistof drinken.
- Gooi alle lege capsulehulzen weg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Enterohepatische circulatie

Voor het werkingsmechanisme van odevixibat is het nodig dat de enterohepatische circulatie van galzuren en het transport van galzout naar de galkanaaltjes in stand blijft. Aandoeningen, geneesmiddelen of chirurgische procedures die een negatieve invloed hebben op ofwel de gastro-

intestinale motiliteit, ofwel de enterohepatische circulatie van galzuren, met inbegrip van het transport van galzouten naar galkanaaltjes, kunnen de werkzaamheid van odeixibat verminderen.

Diarree

Diarree is gemeld als vaak voorkomende bijwerking van odeixibat. Diarree kan tot uitdroging leiden. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd om tijdens episoden van diarree voldoende hydratatie te waarborgen (zie rubriek 4.8). Onderbreking of stopzetting van de behandeling kan nodig zijn bij aanhoudende diarree.

Lever monitoring

Verhoging van aspartaat aminotransferase (ASAT)-, alanine aminotransferase (ALAT)-, gamma-glutamyltransferase (GGT)- en bilirubinespiegels werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met odeixibat (zie rubriek 4.8). Leverfunctietesten moeten worden gecontroleerd vóór de start van en tijdens de behandeling met odeixibat.

Bij patiënten met verhoogde leverfunctiewaarden en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) moet overwogen worden om vaker controles uit te voeren.

Absorptie van in vet oplosbare vitaminen

Voor alle patiënten wordt aanbevolen om, voordat behandeling met odeixibat wordt ingesteld, de spiegels van in vet oplosbare vitaminen (vitamine A, D, E) en de internationaal genormaliseerde ratio (INR) te beoordelen en volgens de standaard klinische praktijk te controleren. Als een deficiëntie van in vet oplosbare vitaminen wordt vastgesteld, moet aanvullende therapie worden voorgeschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vet oplosbare vitaminen

In klinische onderzoeken werden bij sommige patiënten die odeixibat kregen verlaagde spiegels van in vet oplosbare vitaminen waargenomen. De spiegels van in vet oplosbare vitaminen moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Transporteiwitgemedieerde interacties

Odeixibat is een substraat voor het effluxtransporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Bij volwassen, gezonde proefpersonen verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke P-gp-remmer itraconazol de plasmablootstelling van één enkele dosis odeixibat 7200 µg met ongeveer 50-60%. Deze verhoging wordt klinisch niet relevant geacht. Er werden *in vitro* geen andere mogelijk relevante transporteiwitgemedieerde interacties vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Cytochroom (CYP) P450-gemedieerde interacties

In vitro induceerde odeixibat geen CYP-enzymen (zie rubriek 5.2).

In *in-vitro*-onderzoeken werd aangetoond dat odeixibat CYP3A4/5 remde (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen, gezonde proefpersonen verlaagde het gelijktijdig gebruik van odeixibat het oppervlak onder de curve (AUC) van midazolam oraal (een CYP3A4-substraat) met 30% en de blootstelling aan 1-OH-midazolam met minder dan 20%, wat klinisch niet relevant wordt geacht.

Ursodeoxycholzuur (UDCA) en rifampicine

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties met UDCA en rifampicine.

Lipofiele geneesmiddelen

In een onderzoek naar interacties met een lipofiel oraal combinatieanticonceptivum dat ethinylestradiol (EE) (0,03 mg) en levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) bevat, uitgevoerd bij gezonde volwassen vrouwen, had het gelijktijdig gebruik van odevixibat geen invloed op de AUC van LVN en nam de AUC van EE af met 17%, wat niet wordt beschouwd als klinisch relevant. Onderzoeken naar interacties met andere lipofiele geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd. Daarom kan een effect op de absorptie van andere in vet oplosbare geneesmiddelen niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties werd enkel uitgevoerd bij volwassenen. Er worden geen verschillen verwacht tussen volwassen en pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken wanneer ze worden behandeld met odevixibat.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van odevixibat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Odevixibat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of odevixibat of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van odevixibat in dierlijke melk (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met odevixibat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoeken wijzen niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of voortplanting (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Odevixibat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking gemeld bij patiënten met ALGS die behandeld werden met odevixibat in klinische studies was diarree (36,5%). Andere gemelde bijwerkingen waren maagpijn (17,3%), lichte tot matige verhogingen van leverfunctietesten (gecombineerde incidentie van 17,3%), verlaagde vitamine-D- (13,5%) en -E-spiegels (9,6%), en braken (5,8%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Tabel 3 vermeldt de bijwerkingen die zijn vastgesteld bij patiënten met ALGS.

De bijwerkingen zijn naar systeem/orgaanklasse gerangschikt en naar frequentie gegroepeerd. Frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen gemeld bij patiënten met ALGS

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	diarree buikpijn ^a *
	Vaak	braken [*]
Lever- en galaandoeningen	Vaak	hepatomegalie, verhoogd alanine aminotransferase*, verhoogd aspartaat aminotransferase*, verhoogd gamma-glutamyl transferase*, verhoogd bloed bilirubine*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	vitamine-D-deficiëntie [*]
	Vaak	vitamine-E-deficiëntie [*]

^a Met inbegrip van bovenbuikpijn

* Zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerking was diarree, hoofdzakelijk licht tot matig qua intensiteit en niet ernstig van aard. Bij enkele patiënten was onderbreking van de behandeling en rehydratie nodig vanwege diarree (zie rubriek 4.4). Andere gastro-intestinale bijwerkingen waren meldingen van buikpijn en braken, licht tot matig van aard en in de meeste gevallen van beperkte duur.

Lever- en galaandoeningen

De meest voorkomende leverbijwerkingen waren verhogingen van de bilirubine-, ALAT-, ASAT- en GGT-waarden in het bloed. De meerderheid van deze afwijkingen was licht en niet ernstig, en de verhogingen waren niet indicatief voor een geneesmiddel-geïnduceerde leverletsel. Verhoogde leverenzym- en bilirubinespiegels werden waargenomen als gevolg van de onderliggende leverpathofysiologie bij ALGS en daarom wordt controle van leverfunctietesten aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vanwege de verminderde afgifte van galzuren in de darm en het risico op malabsorptie, lopen pediatrie patiënten met ALGS met chronische cholestase risico op een tekort aan in vet oplosbare vitaminen, zelfs met suppletie (zie rubriek 4.4). Tijdens langdurige behandeling met odeixibat werden verlagingen van vitaminespiegels waargenomen; de meerderheid van deze patiënten reageerde op passende vitaminesuppletie. Over het algemeen hadden weinig patiënten een tekort aan in vet oplosbare vitaminen dat niet kon worden aangevuld met vitamine suppletie. Deze voorvallen waren licht qua intensiteit en leidden niet tot stopzetting van odeixibat.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot symptomen die het gevolg zijn van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van het geneesmiddel, voornamelijk diarree.

De maximale dosis die in klinische onderzoeken werd toegediend aan gezonde volwassen proefpersonen was odeixibat 10000 µg als enkelvoudige dosis, zonder dat dit nadelige gevolgen had.

Bij overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten de nodige ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gal- en levertherapeutica, overige galtherapeutica, ATC-code: A05AX05

Werkingsmechanisme

Odeixibat is een reversibele, krachtige, selectieve remmer van het ileale galzuurtransporteiwit (IBAT).

Odeixibat werkt lokaal in het distale ileum om de heropname van galzuren via het colon te verlagen en de klaring van galzuren via het colon te verhogen, waardoor de serumconcentratie van galzuren daalt. De mate waarin de galzuren in serum afnemen, correleert niet met de systemische farmacokinetiek.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van odeixibat bij patiënten met ALGS werd in twee fase 3-onderzoeken beoordeeld. Studie A4250-012 (ASSERT) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een looptijd van 24 weken dat werd uitgevoerd onder 52 patiënten met een bevestigde diagnose van ALGS. De patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 120 µg/kg/dag odeixibat of placebo en gestratificeerd op basis van leeftijd bij randomisatie (< 10 jaar en ≥ 10 tot < 18 jaar). Patiënten van wie de ALAT > 10 × *upper limit of normal* (ULN) of totaalbilirubine > 15 × ULN was bij screening werden uitgesloten van het ASSERT-onderzoek.

Patiënten die de ASSERT-studie voltooiden, kwamen in aanmerking voor deelname aan studie A4250-015 (ASSERT-EXT), een open-label uitbreidingsonderzoek met een looptijd van 72 weken. De resultaten werden geanalyseerd voor ASSERT en gepoold voor de ASSERT- en ASSERT-EXT-onderzoeken, wat neerkomt op 96 weken behandeling voor patiënten die de behandeling met odeixibat in beide studies voltooiden.

Het primaire eindpunt in ASSERT was verandering in scores voor ernst van krabben vanaf baseline tot maand 6 (week 21 tot 24) op basis van de ergste krabscore met behulp van een instrument voor door een waarnemer gemelde resultaten (*observer-reported outcome*, ObsRO). Krabben werd eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds beoordeeld aan de hand van een 5-puntsschaal (0-4).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was verandering in serumgalzuurspiegels vanaf baseline tot het gemiddelde van week 20 en 24. Andere secundaire eindpunten waren onder meer wijziging in slaapparameters vanaf baseline tot het eind van de behandeling (beoordeeld aan de hand van een 5-puntsschaal (0-4)), totale cholesterolconcentratie en klinische beoordeling van xanthomen.

De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten in ASSERT was 5,45 (0,5 tot 15,5) jaar; 51,9% was man en 82,7% was wit. 92,3% van de patiënten had de *Jagged canonical NOTCH ligand 1* (JAG1)-mutatie en 7,7% had de NOTCH2-mutatie. Bij baseline werd 98,1% van de patiënten behandeld met gelijktijdige geneesmiddelen tegen pruritus, waaronder UDCA (88,5%). In totaal hadden 51 (98,1%) van de 52 patiënten een matige leverfunctiestoornis en had 1 patiënt (1,9%) (placebogroep) een ernstige leverfunctiestoornis volgens de Child-Pugh-classificatie. De gemiddelde (standaard deviatie, SD) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) bij baseline was 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². De gemiddelde (SD) ALAT en ASAT, en totaalbilirubine bij baseline waren respectievelijk 173,7 (84,48) E/l, 167,0 (83,22) E/l, en 55,14 (47,911) µmol/l. De gemiddelde (SD) krabscore (bereik: 0-4) en serumgalzuurspiegels bij baseline waren vergelijkbaar bij patiënten die met odeixibat werden behandeld (respectievelijk 2,80 [0,520] en 237,4 [114,88] µmol/l), en patiënten die met placebo werden behandeld (respectievelijk 3,01 [0,636] en 246,1 [120,53] µmol/l).

Tabel 4 toont de resultaten van de verandering vanaf baseline in gemiddelde krabscore op basis van de ObsRO-beoordelingen tot maand 6 (week 21 tot 24) en resultaten van de verandering vanaf baseline in galzuren in serum tot het gemiddelde van week 20 en 24.

Tabel 4: Vergelijking van belangrijke werkzaamheidsuitkomsten voor odeixibat vs. placebo voor de behandelperiode van 24 weken (ASSERT)

	Placebo (N=17)	Odeixibat 120 µg/kg/dag (N=35)
Verandering vanaf baseline in gemiddelde krabscore^a tot maand 6 (week 21 tot 24) van de behandeling		
LS Mean (95%-BI) ^b	-0,80 (-1,27; -0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
LS Mean verschil vs. placebo (95%-BI) ^b		-0,88 (-1,44; -0,33)
Tweezijdige p-waarde ^b		0,0025
Verandering vanaf baseline in serumgalzuurconcentratie (µmol/l) tot het gemiddelde van week 20 en 24 van de behandeling		
LS Mean (95%-BI) ^b	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
LS Mean verschil vs. placebo (95%-BI) ^b		-112,74 (-178,78; -46,69)
Tweezijdige p-waarde ^b		0,0012

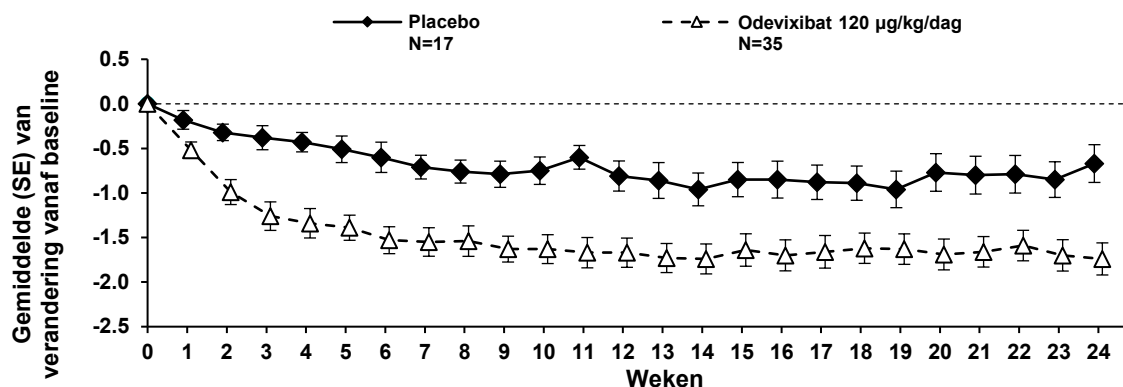
BI = betrouwbaarheidsinterval; LS Mean = kleinste kwadraten gemiddelden (*Least Squares Means*)

^a Op basis van het ObsRO-instrument, een gevalideerde schaal van 0-4, ingevuld door zorgverleners (0 = geen tot 4 = zeer ernstig) en waarbij veranderingen ≥ 1,0 klinisch betekenisvol zijn gebleken.

^b De analyses zijn gebaseerd op het effect van een gemengd model met herhaalde metingen (*mixed-model effect repeated measures*, MMRM) met krabscore bij baseline of de serumgalzuurconcentratie bij baseline (indien toepasselijk voor het eindpunt) als covariaat en de leeftijdsstratificatie bij baseline (< 10, ≥ 10 jaar), direct bilirubine bij baseline (alleen krabscore), behandelingsgroep, tijd (maanden/bezoeken) en de interactie behandeling volgens tijd als vaste effecten.

Figuur 1 en 2 geven een grafische weergave van respectievelijk de gemiddelde veranderingen (*standard error*, SE) vanaf baseline van de gemiddelde krabscores van de patiënten in elke behandelingsgroep voor elke week en de serumgalzuurspiegels van de patiënten in elke behandelingsgroep voor elke maand.

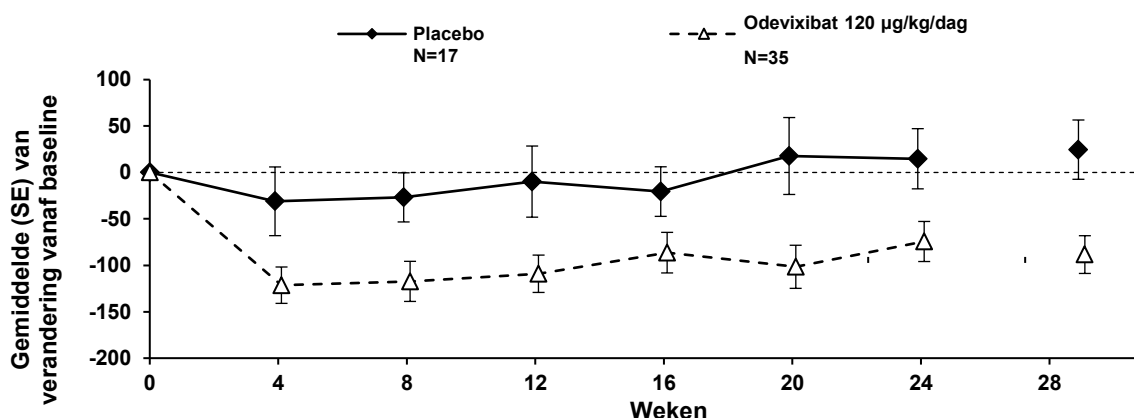
Figuur 1: Gemiddelde ($\pm$ SE) verandering vanaf baseline in ernstscore voor pruritus (krabben) in de loop van de tijd (ASSERT)



Aantal patiënten

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

Figuur 2: Gemiddelde ($\pm$ SE) verandering vanaf baseline in serumgalzuurconcentratie (μ mol/l) in de loop van de tijd (ASSERT)

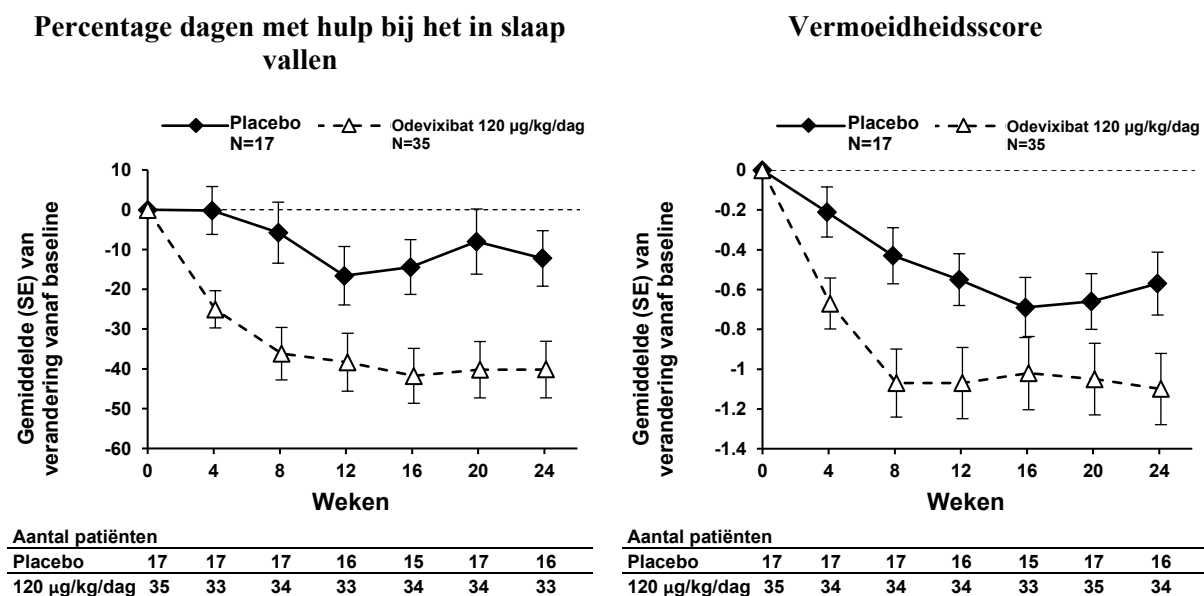


Aantal patiënten

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

Overeenkomstig de resultaten voor verbetering in ernst van pruritus (krabben) leidde odevixibat tot verbeteringen in meerdere slaapparameters. Figuur 3 geeft een grafische weergave van de gemiddelde veranderingen (SE) vanaf baseline voor verbetering in twee van de slaapparameters per behandelingsgroep voor elke maand, inclusief het percentage dagen met hulp bij het in slaap vallen en score voor vermoeidheid overdag. Vergelijkbare resultaten werden in de loop van de tijd waargenomen voor het percentage dagen waarop het kind geruststelling nodig had om te gaan slapen en het percentage dagen waarop het kind bij de verzorger sliep.

Figuur 3: Gemiddelde ($\pm$ SE) verandering vanaf baseline in slaapparameters in de loop van de tijd (ASSERT)



In totaal hebben 44 (85%) van de 52 patiënten die odevixibat kregen in de fase 3-studies de behandelingsperiode van 72 weken in ASSERT-EXT voltooid. De mediane duur van de odevixibat-behandeling voor de 52 patiënten in de gepoolde fase 3-studies was 99,79 weken en varieerde tot 2,5 jaar. In totaal kregen 45 (87%) van de 52 patiënten > 72 weken odevixibat, waarbij 32 (64%) patiënten > 96 weken behandeling hadden gekregen.

Continue behandeling met odevixibat 120 µg/kg/dag in ASSERT-EXT leidde tot verdere verbeteringen van de prurituscore, waarbij de resultaten voor de gepoolde populatie in week 69-72 (n = 43) gemiddelde (SD) veranderingen van -1,95 (0,838) ten opzichte van de baseline lieten zien. Bij de 31 patiënten die odevixibat in beide fase 3-studies ontvingen en van wie gegevens beschikbaar waren voor analyse, werd een voortdurende verbetering waargenomen tot en met week 93-96 met een gemiddelde (SD) verandering van -2,18 (0,876) ten opzichte van de baseline. De verlaging van de serumgalzuurspiegels werd gehandhaafd in week 72, waarbij de gemiddelde verandering -119,4 µmol/l (-48,8 µg/ml; n = 44) ten opzichte van de baseline was. Bij de 30 patiënten die odevixibat in beide fase 3-studies ontvingen en van wie de gegevens beschikbaar waren voor analyse in week 96, was de verandering ten opzichte van de serumgalzuurspiegels bij baseline -123,9 µmol/l (-50,6 µg/ml). Verbeteringen in slaapproblemen, serumcholesterolspiegels en xanthomen bleven behouden tijdens langdurige behandeling.

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiemiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Odevixibat wordt minimaal geabsorbeerd na orale toediening. Er zijn geen gegevens over de absolute biologische beschikbaarheid bij mensen en de geschatte relatieve biologische beschikbaarheid is < 1%. De piekplasmaconcentratie (C_{max}) van odevixibat wordt binnen 1 tot 5 uur bereikt. Waargenomen blootstellingen bij pediatrische patiënten (met een leeftijd tussen 0,756 en 17,1 jaar; lichaamsgewicht

van 5,6 tot 58 kg) zijn beperkt tot dalwaarden; voor de dosis van 120 µg/kg/dag lagen de dalwaarden onder de detectielimiet voor 40% van de monsters bij patiënten met ALGS. De gemiddelde $C_{\max}$ -waarden bij een populatie van pediatrische ALGS-patiënten voor de dosis van 120 µg/kg/dag was 1,13 ng/ml, en de gemiddelde AUC-waarde bedroeg 13,2 ng × u/ml. Odevixibat vertoont geen accumulatie na een eenmaaldaagse dosis.

Effect van voedsel

De systemische blootstelling aan odevixibat heeft geen voorspellende waarde voor de werkzaamheid. Dosisaanpassingen met het oog op effecten van voedsel worden daarom niet nodig geacht. Gelijktijdige toediening van een maaltijd met een hoog vetgehalte (800-1000 calorieën, waarbij ongeveer 50% van de totale calorische inhoud van de maaltijd afkomstig was van vet) resulteerde in dalingen van ongeveer 72% en 62% in respectievelijk de $C_{\max}$ en de AUC_{0-24} , ten opzichte van toediening op nuchtere maag. Wanneer odevixibat over appelmoes werd gestrooid, werden dalingen van ongeveer 39% en 36% in respectievelijk de $C_{\max}$ en de AUC_{0-24} waargenomen, vergeleken met toediening op nuchtere maag. Aangezien er geen verband is tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek, en de inhoud van de odevixibat-capsule voor jongere kinderen over voedsel gestrooid moet worden, kan odevixibat worden toegediend met voedsel.

Distributie

Meer dan 99% van odevixibat wordt gebonden aan humane plasmaproteïnen. Het gemiddelde distributievolume (V/F) bij ALGS-patiënten ligt naar verwachting op 1160 l. Het geometrisch gemiddelde voor lichaamsgewicht aangepaste V/F bij ALGS is 57,9 l/kg.

Biotransformatie

Odevixibat wordt bij de mens minimaal gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 3000 µg radioactief gelabeld odevixibat bij gezonde volwassenen werd gemiddeld 82,9% van de toegediende dosis teruggevonden in de feces, terwijl in de urine minder dan 0,002% werd teruggevonden. Vastgesteld werd dat ongewijzigde odevixibat meer dan 97% van de fecale radioactiviteit vertegenwoordigde.

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) bij ALGS-patiënten ligt naar verwachting op 212 l/u, en de gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 4,75 uur. Het geometrisch gemiddelde voor lichaamsgewicht aangepaste CL/F bij ALGS is 10,5 l/u/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

De $C_{\max}$ en de AUC_{0-t} stijgen dosisproportioneel bij hogere doses. Als gevolg van de grote interindividuele variabiliteit (ongeveer 40%) is het echter niet mogelijk de dosisproportionaliteit nauwkeurig te berekenen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Overeenkomstig het mechanisme en de plaats van de werking van odevixibat in het spijsverteringskanaal is geen relatie tussen systemische blootstelling en klinische effecten waargenomen. Ook kon geen relatie tussen dosis en respons worden vastgesteld voor het onderzochte dosisbereik 10-200 µg/kg/dag en de farmacodynamische parameters 7-alfa-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) en fibroblastgroeifactor 19 (FGF19).

Bijzondere populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van odeixibat waargenomen op basis van leeftijd, geslacht of ras.

Leverfunctiestoornis

Alle patiënten met ALGS presenteerden zich met enige mate van leverfunctiestoornis als gevolg van de ziekte. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse vertoonden patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) een vergelijkbare farmacokinetiek als andere proefpersonen met een normale leverfunctie. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) vertoonden een 77,0% lagere CL/F-waarde vergeleken met patiënten met een lichte leverfunctiestoornis of zonder leverfunctiestoornis en de blootstelling aan odeixibat was 4 tot 9 maal hoger bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. De plasma-AUC bij 120 µg/kg/dag bij patiënten met Child-Pugh A liep uiteen van 1,52 tot 10,4 ng × u/ml en lag bij patiënten met Child-Pugh B tussen 5,50 en 74,5 ng × u/ml. Hoewel de CL/F-waarden lager en de V/F-waarden hoger waren bij patiënten met Child-Pugh B in vergelijking met andere proefpersonen, werd er geen accumulatie van odeixibat waargenomen en was het veiligheidsprofiel tussen de patiëntgroepen vergelijkbaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen klinische gegevens voor patiënten met een nierfunctiestoornis, maar gezien de lage systemische blootstelling en het feit dat odeixibat niet wordt uitgescheiden in urine, is het effect van een nierfunctiestoornis naar verwachting klein.

In-vitro-onderzoeken

In *in-vitro*-onderzoeken remde odeixibat CYP's 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 of 2D6 niet in klinisch relevante concentraties. Wel bleek het CYP3A4/5 te remmen.

Odeixibat is geen remmer van de transporteiwitten P-gp, borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), organische aniontransporteiwitten (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), organisch kationtransporteiwit (OCT2) en multigeneesmiddelresistentie-eiwitten (MATE1 of MATE2-K).

Odeixibat is een substraat van het gastro-intestinale effluxtransporteiwit P-gp, maar niet van BCRP.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij zwangere witte konijnen van het ras Nieuw-Zeeland werd vroeggeboorte/spontane abortus waargenomen bij twee konijnen die odeixibat kregen tijdens de foetale organogenese bij een blootstelling van $\geq 1,6$ maal de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odeixibat). Afgenomen lichaamsgewicht en voedselinname van het moederdier werden waargenomen in alle dosisgroepen (van tijdelijke aard bij een blootstelling van 10,5 maal de verwachte blootstelling).

Vanaf de blootstelling van 10,5 maal de klinische blootstelling bij de mens (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odeixibat) werden bij 7 foetussen (1,3% van alle foetussen van aan odeixibat blootgestelde voedsters) in alle dosisgroepen cardiovasculaire defecten vastgesteld (d.w.z. ventriculaire divertikel, klein ventrikel en verwijde aortaboog). Er werden geen malformaties waargenomen, wanneer odeixibat werd toegediend aan zwangere ratten. Vanwege de bevindingen bij konijnen kan niet worden uitgesloten dat odeixibat een effect heeft op de cardiovasculaire ontwikkeling.

Odevixibat had geen effect op de voortplanting, vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling of prenatale/postnatale ontwikkeling in onderzoeken bij ratten bij een blootstelling van 133 maal de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op de totale plasma-AUC₀₋₂₄ van odevixibat), met inbegrip van jonge dieren (blootstelling 63 maal de verwachte blootstelling bij de mens).

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van odevixibat in dierlijke melk.

De aanwezigheid van odevixibat in de moedermelk is niet gemeten bij dieronderzoeken. Blootstelling werd aangetoond bij de rittens van zogende moederdieren in het onderzoek bij ratten naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit (3,2-52,1% van de plasmaconcentratie van odevixibat van de zogende moederdieren). Het is daarom mogelijk dat odevixibat aanwezig is in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose

Omhuysel van de capsule

KAYFANDA 200 microgram en 600 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

KAYFANDA 400 microgram en 1200 microgram harde capsules

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een knoeibestendige, kindveilige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/001

EU/1/24/1854/002

EU/1/24/1854/003

EU/1/24/1854/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): om de veiligheid van odeixibat voor de behandeling van cholestatische pruritus bij het Alagille-syndroom (ALGS) bij patiënten van 6 maanden of ouder op lange termijn verder te onderzoeken, moet de vergunninghouder op basis van gegevens van een ziekteregister van patiënten van 6 maanden of ouder met Alagille-syndroom (ALGS) behandeld met odeixibat een onderzoek uitvoeren en de resultaten hiervan overleggen.	Samen met de jaarlijkse herbeoordelingen dienen jaarlijks tussentijdse rapporten te worden ingediend.
Om een adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van odeixibat bij de behandeling van cholestatische pruritus bij het Alagille-syndroom (ALGS) bij patiënten van 6 maanden of ouder te waarborgen, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen jaarlijkse updates verstrekken over nieuwe informatie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van odeixibat.	Jaarlijks (in de jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR 200 MICROGRAM****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

KAYFANDA 200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

KAYFANDA 200 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET VOOR 200 MICROGRAM

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 400 MICROGRAM

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 400 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

KAYFANDA 400 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 400 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 400 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 600 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 600 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

KAYFANDA 600 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 600 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 600 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR 1200 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 1200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

KAYFANDA 1200 µg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR 1200 MICROGRAM**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KAYFANDA 1200 microgram harde capsules
odevixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1854/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KAYFANDA 200 microgram harde capsules
KAYFANDA 400 microgram harde capsules
KAYFANDA 600 microgram harde capsules
KAYFANDA 1200 microgram harde capsules
odevixibat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KAYFANDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KAYFANDA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is KAYFANDA?

KAYFANDA bevat de werkzame stof odevixibat. Dit geneesmiddel helpt bij het verwijderen van galzuren die worden aangetroffen in de spijsverteringsvloeistof genaamd gal. Gal is een vloeistof die in de lever wordt gemaakt en die helpt om vetten af te breken in de darm. Galzuren helpen bij de spijsvertering en worden daarna uit de darm opgenomen en gaan terug naar de lever.

Waarvoor wordt KAYFANDA gebruikt?

KAYFANDA wordt gebruikt om jeuk te behandelen die wordt veroorzaakt door de ophoping van galzuren bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden of ouder die het Alagille-syndroom (ALGS) hebben.

ALGS is een zeldzame erfelijke ziekte die klachten kan geven in veel verschillende lichaamsdelen, waaronder de lever, het hart, de ogen, het gezicht, het skelet, de bloedvaten en de nieren. Patiënten met dit syndroom hebben een verminderde galstroom. Dit leidt tot een ophoping van galzuren in het bloed en in de lever (dit heet cholestase of galstuwing) die in de loop van de tijd erger wordt en vaak gepaard gaat met hevige jeuk.

Hoe werkt KAYFANDA (odevixibat)?

De werkzame stof in KAYFANDA, odevixibat, vermindert de opname van galzuren uit de darm. Hierdoor kunnen ze via de ontlasting het lichaam verlaten en wordt voorkomen dat ze zich ophopen in de lever. Hierdoor verlaagt odevixibat de hoeveelheid galzuren in het bloed.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als het volgende van toepassing is:

- U heeft een ernstig verminderde leverfunctie
- U heeft een verminderde maagfunctie of darmfunctie of een verminderde doorstroming van galzuren tussen lever, galblaas en dunne darm, die wordt veroorzaakt door geneesmiddelen, operaties of andere ziekten dan ALGS. Als dit bij u het geval is kan de werkzaamheid van odevixibat namelijk verminderen.

Neem contact op met uw arts als u last van diarree krijgt, terwijl u dit middel gebruikt. Als u diarree krijgt, drink dan voldoende vloeistof om uitdroging te voorkomen.

Tijdens de behandeling met dit middel kunnen verhoogde waarden van leverenzymen gezien worden in leverfunctietesten. Uw arts zal uw leverfunctie voor en tijdens de behandeling met KAYFANDA controleren. Als u verhoogde leverfunctiewaarden heeft, kan uw arts aanraden uw leverfunctie vaker te controleren.

Uw arts kan ook uw bloedspiegels van vitamine A, D en E en uw INR (*international normalised ratio*, die uw risico op bloedingen meet) controleren voorafgaand en tijdens de behandeling.

Kinderen

KAYFANDA wordt niet aanbevolen voor zuigelingen jonger dan 6 maanden, omdat het niet bekend is of het geneesmiddel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast KAYFANDA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Behandeling met odevixibat kan van invloed zijn op de opname van vitaminen die in vet oplosbaar zijn, zoals vitamine A, D en E.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

KAYFANDA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen voorbehoedsmiddel gebruiken.

Het is niet bekend of odevixibat in de moedermelk terecht kan komen en van invloed kan zijn op de baby. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of om behandeling met odevixibat te vermijden, waarbij rekening wordt gehouden met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van odevixibat voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

KAYFANDA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling moet worden ingesteld door en uitgevoerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van progressieve leverziekte met verminderde galstroom.

Hoeveel KAYFANDA moet u innemen?

- De dosis odeixibat is gebaseerd op uw gewicht. Uw arts zal berekenen wat voor u de juiste hoeveelheid capsules en de juiste sterkte is.
- De aanbevolen dosering is 120 microgram odeixibat per kilogram lichaamsgewicht eenmaal daags (tot maximaal 7200 microgram eenmaal daags). Uw arts kan een dosisverlaging tot 40 microgram odeixibat per kilogram lichaamsgewicht eenmaal daags aanbevelen als u diarree heeft die 3 dagen of langer aanhoudt, die als ernstig wordt beschouwd of waarvoor intraveneuze (in een ader) toediening van vocht nodig is.

Als het geneesmiddel uw aandoening na zes maanden ononderbroken dagelijkse behandeling niet verbetert, zal uw arts u een andere behandeling aanbevelen.

Hoe moet u KAYFANDA gebruiken?

Neem de capsules eenmaal daags, 's ochtends, in met of zonder voedsel.

Alle capsules kunnen ofwel in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water ofwel worden geopend om de inhoud over voedsel of in een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) te strooien.

De grotere capsules (200 en 600 microgram) zijn bedoeld om te worden geopend om de inhoud over voedsel of in een voor de leeftijd geschikte vloeistof te strooien, maar ze mogen ook in hun geheel worden doorgeslikt.

De kleinere capsules (400 en 1200 microgram) zijn bedoeld om in hun geheel te worden doorgeslikt, maar ze mogen ook worden geopend om de inhoud over voedsel of in een voor de leeftijd geschikte vloeistof te strooien.

Uitgebreide instructies over het openen van de capsules en het over voedsel of in een vloeistof strooien van de inhoud kunt u vinden aan het eind van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts als u denkt dat u te veel KAYFANDA heeft ingenomen.

Mogelijke symptomen van een overdosis zijn diarree, maagproblemen en darmproblemen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u KAYFANDA vergeet in te nemen, neem dan de vergeten dosis zo snel mogelijk in, maar neem niet meer dan één dosis per dag.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van KAYFANDA zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequentie:

zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- buikpijn (abdominale pijn)

vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgeven
- vergrote lever

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het flesje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is odevixibat.
Elke KAYFANDA 200 microgram harde capsule bevat 200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
Elke KAYFANDA 400 microgram harde capsule bevat 400 microgram odevixibat (als sesquihydraat).
Elke KAYFANDA 600 microgram harde capsule bevat 600 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

Elke KAYFANDA 1200 microgram harde capsule bevat 1200 microgram odevixibat (als sesquihydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose, hypromellose

Omhulsel van de capsule

KAYFANDA 200 microgram en 600 microgram harde capsules

Hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)

KAYFANDA 400 microgram en 1200 microgram harde capsules

Hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak, propyleenglycol, zwart ijzeroxide (E172)

Hoe ziet KAYFANDA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KAYFANDA 200 microgram harde capsules:

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivorkleurige, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, met het opschrift “A200” in zwarte inkt.

KAYFANDA 400 microgram harde capsules:

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, met het opschrift “A400” in zwarte inkt.

KAYFANDA 600 microgram harde capsules:

Capsule maat 0 (21,7 mm × 7,64 mm) met ivorkleurige, ondoorzichtige dop en romp, met het opschrift “A600” in zwarte inkt.

KAYFANDA 1200 microgram harde capsules:

Capsule maat 3 (15,9 mm × 5,82 mm) met oranje, ondoorzichtige dop en romp, met het opschrift “A1200” in zwarte inkt.

KAYFANDA harde capsules worden verpakt in een plastic flesje (fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE, *high-density polyethylene*)) met een manipulatiebestendige, kindveilige polypropyleen sluiting. Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrijk

Fabrikant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/
Luxemburg**

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel: +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

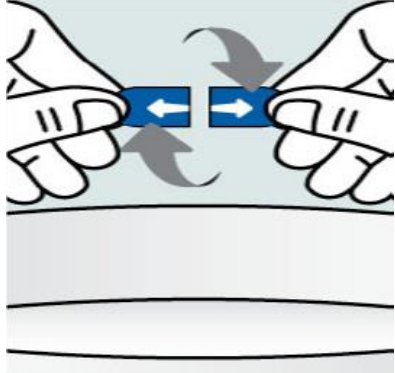
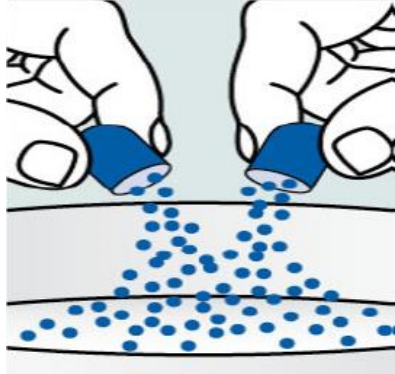
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies

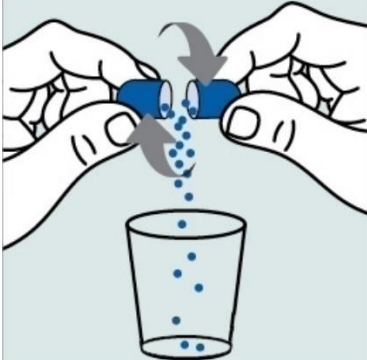
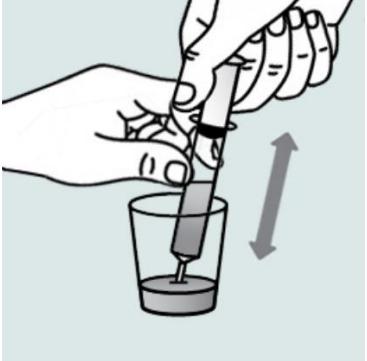
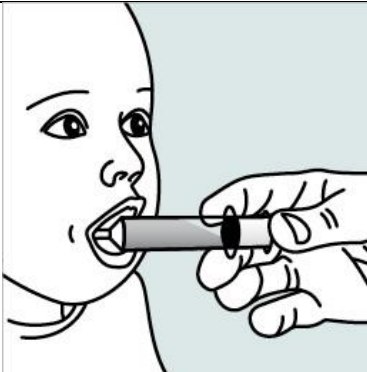
Instructies om de capsules te openen en de inhoud over voedsel te strooien

Stap 1. Doe een beetje zacht voedsel in een kom (2 eetlepels/30 ml yoghurt, appelmoes, geprakte banaan of wortelpuree, chocoladepudding, rijstepap of havermoutpap). Het voedsel moet op kamertemperatuur of kouder zijn.

	Stap 2: • Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast en draai in tegengestelde richtingen.
	Stap 3: • Trek de capsulehelften uit elkaar om de inhoud te legen in de kom met zacht voedsel. • Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven. • Herhaal de vorige stap als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
	Stap 4: • Meng de inhoud van de capsule voorzichtig door het zachte voedsel.
• Neem de hele dosis onmiddellijk na het mengen in. Bewaar het mengsel niet om later te gebruiken. • Drink een glas water na de dosis. • Gooi de lege capsulehulzen weg.	

Instructies om de capsules te openen en de inhoud in een voor de leeftijd geschikte vloeistof te strooien

Neem contact op met uw apotheek als u thuis geen geschikte doseerspuit heeft die geschikt is voor toediening via de mond.

	Stap 1: • Houd de capsule aan beide uiteinden horizontaal vast en draai in tegengestelde richtingen. • Trek de capsulehelften uit elkaar om de inhoud te legen in een klein kopje of glas. De bolletjes gaan niet door de opening van flesjes of “tuitbekers”. • Tik voorzichtig tegen de capsule zodat er geen bolletjes achterblijven. Herhaal dit als er voor de dosis meer dan één capsule nodig is.
	• Voeg 1 theelepel (5 ml) van een voor de leeftijd geschikte vloeistof (bijvoorbeeld moedermelk, zuigelingenvoeding of water) toe. • Laat de bolletjes ongeveer 5 minuten in de vloeistof liggen, zodat ze helemaal nat kunnen worden (de bolletjes lossen niet op in vloeistoffen).
	Stap 2: • Plaats na 5 minuten de punt van de doseerspuit, geschikt voor toediening via de mond, helemaal in de mengbeker. • Trek de zuiger van de spuit langzaam op om het vloeistof/bolletjesmengsel in de spuit op te zuigen. Druk de zuiger voorzichtig weer omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel terug in de mengbeker te spuiten. Doe dit 2 tot 3 keer om ervoor te zorgen dat de bolletjes volledig door de vloeistof worden gemengd.
	Stap 3: • Trek de volledige inhoud op in de doseerspuit, geschikt voor toediening via de mond, door de zuiger tot aan het einde uit de spuit te trekken.
	Stap 4: • Plaats de punt van de doseerspuit, geschikt voor toediening via de mond, voor in de mond van het kind tussen de tong en de zijkant van de mond en druk vervolgens de zuiger voorzichtig omlaag om het vloeistof/bolletjesmengsel tussen de tong en de zijkant van de mond van uw kind te spuiten. Spuit geen vloeistof/bolletjesmengsel achter in de keel van het kind, want dit kan kokhalzen of verslikken veroorzaken.
	• Indien er wat bolletjes/vloeistofmengsel achterblijft in de mengbeker, herhaalt u stap 3 en stap 4 totdat de volledige dosis is toegediend. • Geef de hele dosis onmiddellijk na het mengen. Bewaar het vloeistof/bolletjesmengsel niet om later te gebruiken. • Laat het kind na toediening moedermelk, zuigelingenvoeding of een andere voor de leeftijd geschikte vloeistof drinken. • Gooi alle lege capsulehulzen weg.