

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 200 microgramas cápsulas
KAYFANDA 400 microgramas cápsulas
KAYFANDA 600 microgramas cápsulas
KAYFANDA 1200 microgramas cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KAYFANDA 200 µg cápsulas

Cada cápsula contém sesqui-hidrato de odevixibat equivalente a 200 microgramas de odevixibat.

KAYFANDA 400 µg cápsulas

Cada cápsula contém sesqui-hidrato de odevixibat equivalente a 400 microgramas de odevixibat.

KAYFANDA 600 µg cápsulas

Cada cápsula contém sesqui-hidrato de odevixibat equivalente a 600 microgramas de odevixibat.

KAYFANDA 1200 µg cápsulas

Cada cápsula contém sesqui-hidrato de odevixibat equivalente a 1200 microgramas de odevixibat.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

KAYFANDA 200 µg cápsulas

Cápsula de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa opaca de cor marfim e corpo opaco em branco; com «A200» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 400 µg cápsulas

Cápsula de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa opaca cor de laranja e corpo opaco em branco; com «A400» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 600 µg cápsulas

Cápsula de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa e corpo opaco de cor marfim; com «A600» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 1200 µg cápsulas

Cápsula de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa e corpo opaco cor de laranja; com «A1200» impresso em tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KAYFANDA é indicado no tratamento do prurido colestático na síndrome de Alagille (ALGS) em doentes com idade igual ou superior a 6 meses (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento da ALGS.

Posologia

A dose recomendada de odeixibat é de 120 µg/kg administrada por via oral uma vez por dia, de manhã. O odeixibat pode ser tomado com ou sem alimentos.

A Tabela 1 mostra a dosagem e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para obter uma dose de, aproximadamente, 120 µg/kg/dia, com uma dose máxima diária de 7200 µg.

Tabela 1: Número de cápsulas de odeixibat necessárias para obter a dose nominal de 120 µg/kg/dia

Peso corporal (kg)	Dosagem total µg	Número de cápsulas de 600 µg		Número de cápsulas de 1200 µg
4 a <7,5	600	1	ou	Não aplicável (N/A)
7,5 a <12,5	1 200	2	ou	1
12,5 a <17,5	1 800	3	ou	N/A
17,5 a <25,5	2 400	4	ou	2
25,5 a <35,5	3 600	6	ou	3
35,5 a <45,5	4 800	8	ou	4
45,5 a <55,5	6 000	10	ou	5
≥55,5	7 200	12	ou	6

A dosagem/número de cápsulas em **negrito** é recomendada com base na facilidade de administração prevista. Se necessário, qualquer uma das quatro dosagens das cápsulas pode ser combinada conforme necessário para obter a dose nominal.

Redução da dose

Poderá considerar-se uma redução da dose para 40 µg/kg/dia se ocorrerem problemas de tolerabilidade (diarreia de duração ≥ 3 dias, é considerada grave ou requer hidratação intravenosa (ver secção 4.4)) na ausência de outras causas. Assim que os problemas de tolerabilidade estabilizarem, a dose deve ser aumentada para 120 µg/kg/dia.

A Tabela 2 mostra a dosagem e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para uma dose aproximada de 40 µg /kg/dia.

Tabela 2: Número de cápsulas de odevixibat necessárias para obter a dose nominal de 40 µg/kg/dia

Peso corporal (kg)	Dosagem total µg	Número de cápsulas de 600 µg		Número de cápsulas de 1200 µg
4 a <7,5	200	1	ou	N/A
7,5 a <12,5	400	2	ou	1
12,5 a <17,5	600	3	ou	N/A
17,5 a <25,5	800	4	ou	2
25,5 a <35,5	1 200	6	ou	3
35,5 a <45,5	1 600	8	ou	4
45,5 a <55,5	2 000	10	ou	5
≥55,5	2 400	12	ou	6

A dosagem/número de cápsulas em **negrito** é recomendada com base na facilidade de administração prevista. Se necessário, qualquer uma das quatro dosagens das cápsulas pode ser combinada conforme necessário para obter a dose nominal.

Deve ser considerado um tratamento alternativo nos doentes para os quais não seja possível determinar qualquer benefício do tratamento após 6 meses de tratamento diário contínuo com odevixibat.

Doses esquecidas

Se falhar uma dose de odevixibat, o doente deve tomar a dose esquecida logo que possível, sem exceder uma dose por dia.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o uso de odevixibat em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou doença renal de fase terminal que exijam hemodiálise. No entanto, devido à excreção renal negligenciável, não é necessário qualquer ajuste de dose nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secções 5.1 e 5.2).

O odevixibat não foi suficientemente estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Devido à absorção mínima, não é necessário ajustar a dose. No entanto, é aconselhável uma monitorização rigorosa dos doentes com doença hepática em fase terminal ou progressão para descompensação (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de odevixibat em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

KAYFANDA é administrado por via oral. É para ser tomado de manhã, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

As cápsulas maiores de 200 µg e 600 µg destinam-se a ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido, mas podem ser engolidas inteiras.

As cápsulas menores de 400 µg e 1200 µg destinam-se a ser engolidas inteiras, mas podem ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido.

Caso a cápsula seja engolida inteira, o doente deve ser instruído a tomá-la de manhã com um copo de água.

Administração em alimentos moles

No caso de as cápsulas serem abertas e polvilhadas em alimentos moles, o doente/prestador de cuidados deve ser instruído a:

- Colocar numa taça uma pequena quantidade (30 ml/2 colheres de sopa) de alimentos moles (iogurte, puré de maçã, papas de aveia, puré de banana, puré de cenoura, pudim de chocolate ou arroz doce). Os alimentos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo desta.
- Segurar a cápsula horizontalmente nas duas extremidades, rodar em sentidos opostos e separar para despejar o granulado para a taça com os alimentos moles. Deve bater-se cuidadosamente na cápsula para garantir que todos os grânulos saem.
- Repetir o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.
- Com uma colher, misturar cuidadosamente o granulado com os alimentos moles.
- Administrar a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guardar a mistura para usar mais tarde.
- Beber um copo de água após a toma da dose.
- Eliminar todos os invólucros vazios das cápsulas.

Administração em líquidos (requer a utilização de uma seringa oral)

No caso de as cápsulas serem abertas e polvilhadas num líquido, o doente/prestador de cuidados deve ser instruído a:

- Segurar a cápsula horizontalmente nas duas extremidades, rodar em sentidos opostos e separar para despejar o granulado para dentro de uma chávena pequena para misturar. Deve bater-se cuidadosamente na cápsula para garantir que todos os grânulos saem.
- Repetir o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.
- Adicionar 1 colher de chá (5 ml) de um líquido adequado à idade (por exemplo, leite materno, suplemento ou água). Deixe o granulado assentar no líquido durante, aproximadamente, 5 minutos para permitir que fique totalmente ensopado (o granulado não se dissolverá).
- Após 5 minutos, coloque a ponta da seringa oral completamente dentro da chávena de mistura. Puxe o êmbolo da seringa lentamente para retirar a mistura de líquido/granulado para dentro da seringa. Pressione o êmbolo cuidadosamente para baixo novamente para expelir a mistura de líquido/granulado para dentro da chávena de mistura. Repetir isto 2 a 3 vezes para assegurar a mistura completa do granulado no líquido (o granulado não se dissolverá).
- Retire todo o conteúdo para dentro da seringa puxando o êmbolo na extremidade da seringa.
- Coloque a ponta da seringa na parte da frente da boca da criança entre a língua e a parte lateral da boca, e depois pressione cuidadosamente o êmbolo de modo a esguichar a mistura de líquido/granulado entre a língua da criança e a parte lateral da boca. Não esguiche o líquido/granulado na parte de trás da garganta da criança pois poderá fazer com que esta se engasgue ou asfixie.
- Se sobrar qualquer remanescente de mistura granulado/líquido na chávena de mistura, repita o passo anterior até toda a dose ter sido administrada. Não guardar a mistura para usar mais tarde.
- A seguir à dose dê leite materno, suplemento ou outro líquido adequado para a idade.
- Eliminar todos os invólucros vazios das cápsulas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Circulação entero-hepática

O mecanismo de ação do odevixibat requer a preservação da circulação entero-hepática dos ácidos biliares e do transporte dos sais biliares para os canalículos biliares. As doenças, os medicamentos ou os procedimentos cirúrgicos que afetem a motilidade gastrointestinal ou a circulação entero-hepática

dos ácidos biliares, incluindo o transporte dos sais biliares para os canalículos biliares, podem reduzir a eficácia do odevixibat.

Diarreia

A diarreia foi notificada como uma reação adversa frequente ao tomar odevixibat. A diarreia pode causar desidratação. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para garantir uma hidratação adequada durante os episódios de diarreia (ver secção 4.8). Pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação do tratamento em casos de diarreia persistente.

Monitorização hepática

Foram observados aumentos dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT) e bilirrubina em doentes a receber odevixibato (ver secção 4.8). Os testes de função hepática devem ser monitorizados antes do início e durante o tratamento com odevixibat.

Em doentes com aumentos nos parâmetros de função hepática e compromisso hepático grave (Child-Pugh C), deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

Absorção de vitaminas lipossolúveis

Recomenda-se a avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis (VLS) (vitaminas A, D e E) e da relação normalizada internacional (INR) para todos os doentes antes do início do tratamento com odevixibat, com monitorização de acordo com a prática clínica padrão. Se for diagnosticada uma deficiência de VLS, deve ser prescrita uma terapêutica suplementar.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vitaminas lipossolúveis

Em ensaios clínicos, foram observados níveis reduzidos de vitaminas lipossolúveis em alguns doentes a receber odevixibat. Os níveis de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorizados (ver secção 4.4).

Interações mediadas por proteínas transportadoras

O odevixibat é um substrato para a glicoproteína-P (gp-P) transportadora de efluxo. Em indivíduos adultos saudáveis, a administração concomitante de itraconazol, inibidor potente da gp-P, aumentou a exposição plasmática de uma dose única de odevixibat de 7 200 µg em aproximadamente 50-60 %. Este aumento não é considerado clinicamente relevante. Não foram identificadas *in vitro* outras interações mediadas por proteínas transportadoras potencialmente relevantes (ver secção 5.2).

Interações mediadas pelo citocromo (CYP) P450

In vitro, o odevixibat não induziu enzimas CYP (ver secção 5.2).

Em estudos *in vitro*, demonstrou-se que o odevixibat é um inibidor do CYP3A4/5 (ver secção 5.2).

Em indivíduos adultos saudáveis, a utilização concomitante de odevixibat diminuiu a área sob a curva (AUC) do midazolam oral (um substrato do CYP3A4) em 30 % e a exposição do 1-OH-midazolam em menos de 20 %, o que não é considerado clinicamente relevante.

Ácido ursodesoxicólico (UDCA) e rifampicina

Não foram realizados estudos de interação com o UDCA nem com a rifampicina.

Medicamentos lipofílicos

Num estudo de interação com um contraceptivo oral combinado lipofílico contendo etinilestradiol (EE) (0,03 mg) e levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) conduzido em mulheres adultas saudáveis, a utilização concomitante do odevixibat não teve impacto na AUC do LVN e diminuiu a AUC do EE em 17%, o que não é considerado clinicamente relevante. Não foram efetuados estudos de interação com outros medicamentos lipofílicos, por conseguinte, não se pode excluir um efeito na absorção de outros medicamentos lipossolúveis.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Não são esperadas diferenças entre as populações adulta e a pediátrica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz quando tratadas com odevixibat.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de odevixibat em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Odevixibat não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se o odevixibat ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existe informação suficiente sobre a excreção do odevixibat no leite animal (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com odevixibat, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em seres humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretos na fertilidade ou na reprodução (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de odevixibat sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada com mais frequência em doentes com ALGS tratados com odevixibat em ensaios clínicos foi diarreia (36,5%). Outras reações adversas notificadas incluíram dor de estômago (17,3%), aumentos ligeiros a moderados nos testes de função hepática (incidência combinada de 17,3%), diminuições nos níveis de vitaminas D (13,5%) e E (9,6%) e vômitos (5,8%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 apresenta uma lista de reações adversas identificadas em doentes com ALGS.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, e agrupamento de frequências usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Frequência das reações adversas notificadas em doentes com ALGS

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	diarreia dor abdominal ^{a*}
	Frequentes	vómitos *
Afeções hepatobiliares	Frequentes	hepatomegália, alanina aminotransferase aumentada*, aspartato aminotransferase aumentada*, gama-glutamyl transferase aumentada*, bilirrubina sanguínea aumentada *
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	défice em vitamina D*
	Frequentes	défice em vitamina E*

^a Inclui dor no abdómen superior

*Ver secção “Descrição de reações adversas seleccionadas”

Descrição de reações adversas seleccionadas

Reações adversas gastrointestinais

A reação adversa mais frequentemente notificada foi a diarreia, na sua maioria de gravidade ligeira a moderada e não grave. Poucos doentes necessitaram de interrupção do tratamento e reidratação devido à diarreia (ver secção 4.4). Outras reações adversas gastrointestinais notificadas foram dor abdominal e vómitos, de gravidade ligeira a moderada e, na maioria dos casos, de duração limitada.

Afeções hepatobiliares

As reações adversas hepáticas mais frequentes foram aumentos da bilirrubina sanguínea, ALT, AST e GGT. A maioria destas alterações foi ligeira e não grave, e os aumentos não foram indicativos de lesão hepática induzida por medicamentos. Foram observados aumentos das enzimas hepáticas e dos níveis de bilirrubina devido à fisiopatologia hepática subjacente da ALGS, pelo que se recomenda a monitorização dos testes de função hepática (ver secção 4.4).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Devido à diminuição da libertação de ácidos biliares para o intestino e ao risco de má absorção, os doentes pediátricos com ALGS e colestase crónica apresentam risco de défice de vitaminas lipossolúveis, mesmo com suplementação (ver secção 4.4). Foram observadas reduções nos níveis vitamínicos durante o tratamento prolongado com odevixibat; a maioria destes doentes respondeu a uma suplementação vitamínica adequada. No geral, poucos doentes apresentaram défices de vitaminas lipossolúveis refratários à suplementação. Estes eventos foram de intensidade ligeira e não levaram à interrupção ou descontinuação do tratamento com odevixibat.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem pode resultar em sintomas provocados por uma exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento, sobretudo diarreia.

A dose máxima administrada a indivíduos adultos saudáveis em ensaios clínicos foi de 10 000 µg de odevixibat em dose única, sem quaisquer consequências adversas.

Na eventualidade de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente, instituindo-se medidas de suporte conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica biliar e hepática, outros medicamentos para a terapêutica biliar, Código ATC: A05AX05

Mecanismo de ação

O odevixibat é um inibidor reversível, potente e seletivo do transportador dos ácidos biliares ileais (IBAT).

O odevixibat atua localmente no íleo distal, reduzindo a recaptção dos ácidos biliares e aumentando a depuração destes através do cólon, reduzindo a concentração de ácidos biliares no plasma. O grau de redução dos ácidos biliares séricos não está correlacionado com a farmacocinética (PK) sistémica.

Eficácia clínica

A eficácia de odevixibat em doentes com ALGS foi avaliada em dois ensaios de fase 3. O estudo A4250-012 (ASSERT) consistiu num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas, conduzido em 52 doentes com um diagnóstico confirmado de ALGS. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para 120 µg/kg/dia de odevixibat ou placebo e estratificados por idade aquando da aleatorização (< 10 anos e ≥ 10 a < 18 anos). Os doentes cuja ALT era > 10 × limite superior do normal (LSN) ou com uma bilirrubina total > 15 × LSN, aquando do rastreio, foram excluídos no ensaio ASSERT.

Os doentes que completaram o ensaio ASSERT foram elegíveis para se inscrever no Estudo A4250-015 (ASSERT-EXT), um ensaio de extensão aberto de 72 semanas. Os resultados foram analisados para o ASSERT e agrupados para os ensaios ASSERT e ASSERT-EXT, representando 96 semanas de tratamento para os doentes que completaram o tratamento com odevixibat em ambos os ensaios.

O parâmetro de avaliação primário no ensaio ASSERT consistiu na alteração na pontuação de gravidade de prurido entre o início do estudo e o mês 6 (semanas 21 a 24), com base na pior pontuação de prurido medida utilizando um instrumento de resultado reportado pelo observador (ObsRO). O prurido foi avaliado uma vez de manhã e uma vez à noite, utilizando uma escala de 5 pontos (0-4).

A alteração nos níveis de ácido biliar sérico entre o início do estudo e a média das semanas 20 e 24 foi o parâmetro de avaliação secundário chave. Os parâmetros de avaliação secundários adicionais incluíram a alteração nos parâmetros do sono (avaliados utilizando uma escala de 5 pontos [0-4]), a

concentração de colesterol total e a avaliação clínica dos xantomias, entre o início do estudo e o fim do tratamento.

A idade mediana (intervalo) dos doentes no ensaio ASSERT foi de 5,45 (0,5 a 15,5) anos; 51,9% eram do sexo masculino e 82,7% eram caucasianos. Dos doentes incluídos, 92,3% apresentavam a mutação ligando NOTCH canónico Jagged 1 (JAG1) e 7,7% tinham a mutação NOTCH2. No início do estudo, 98,1% dos doentes foram tratados concomitantemente com medicamentos antipruríticos, incluindo UDCA (88,5%). Em termos globais, 51 (98,1%) dos 52 doentes tinham compromisso hepático moderado e 1 (1,9%) (grupo do placebo) tinha compromisso hepático grave, com base na classificação de Child-Pugh C. A média basal (desvio-padrão [DP]) da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no início do estudo era de 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². A média basal (DP) de ALT, AST e a bilirrubina total no início do estudo eram de 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l e 55,14 (47,911) µmol/l, respetivamente. A média basal (DP) da pontuação de prurido no início do estudo (intervalo: 0-4) e dos níveis de ácidos biliares séricos foram semelhantes nos doentes tratados com odeixibat (2,80 [0,520] e 237,4 [114,88] µmol/l, respetivamente) e nos doentes tratados com placebo (3,01 [0,636] e 246,1 [120,53] µmol/l, respetivamente).

A Tabela 4 apresenta os resultados da alteração na pontuação média de prurido com base nas avaliações de ObsRO, desde o início do estudo até ao mês 6 (semanas 21 a 24), e os resultados da alteração nos ácidos biliares séricos desde o início do estudo até à média das semanas 20 e 24.

Tabela 4: Comparação dos resultados da eficácia chave para o odeixibat vs. placebo durante o período de tratamento de 24 semanas (ASSERT)

	Placebo (N=17)	Odeixibat 120 µg/kg/dia (N=35)
Alteração na pontuação média de prurido^a entre o início do estudo e o Mês 6 (Semanas 21 a 24) de tratamento		
Média dos MQ (IC 95%) ^b	-0,80 (-1,27, -0,33)	-1,69 (-2,04, -1,34)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC de 95%) ^B valor de <i>p</i> unilateral ^a		-0,88 (-1,44; -0,33) 0,0025
Alteração na concentração do ácido biliar sérico (µmol/l) entre o início do estudo e a média das semanas 20 e 24 de tratamento		
Média dos MQ (IC 95%) ^b	22,39 (-34,75, 79,52)	-90,35 (-1,33, -47,56)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC de 95%) ^b valor de <i>p</i> bilateral ^b		-112,74 (-178,78; -46,69) 0,0012

IC: intervalo de confiança; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados

^a Com base no instrumento ObsRO, que é uma escala validada de 0-4 preenchida pelos prestadores de cuidados (0=nenhum a 4=muito grave), em que as alterações ≥1,0 demonstraram ser clinicamente significativas.

^b As análises baseiam-se nas medidas repetidas do efeito de modelo misto (*mixed-model effect repeated measures* - MMRM) com a pontuação de prurido no início do estudo ou a concentração de ácido biliar sérico no início do estudo (conforme aplicável para o parâmetro de avaliação) como covariável e estratificação em função da idade no início do estudo (< 10, ≥ 10 anos), bilirrubina direta no início do estudo (apenas a pontuação de prurido), grupo de tratamento, tempo (meses/visitas) e a interação do tratamento em função do tempo como efeitos fixos.

As Figuras 1 e 2 apresentam graficamente as alterações médias erro padrão (EP) nas pontuações médias de prurido dos doentes desde o início do estudo, em cada grupo de tratamento, para cada semana, e os níveis de ácido biliar sérico dos doentes em cada grupo de tratamento para cada mês, respetivamente.

Figura 1: Alteração média (± EP) da pontuação da gravidade do prurido desde o início do estudo e ao longo do tempo (ASSERT)

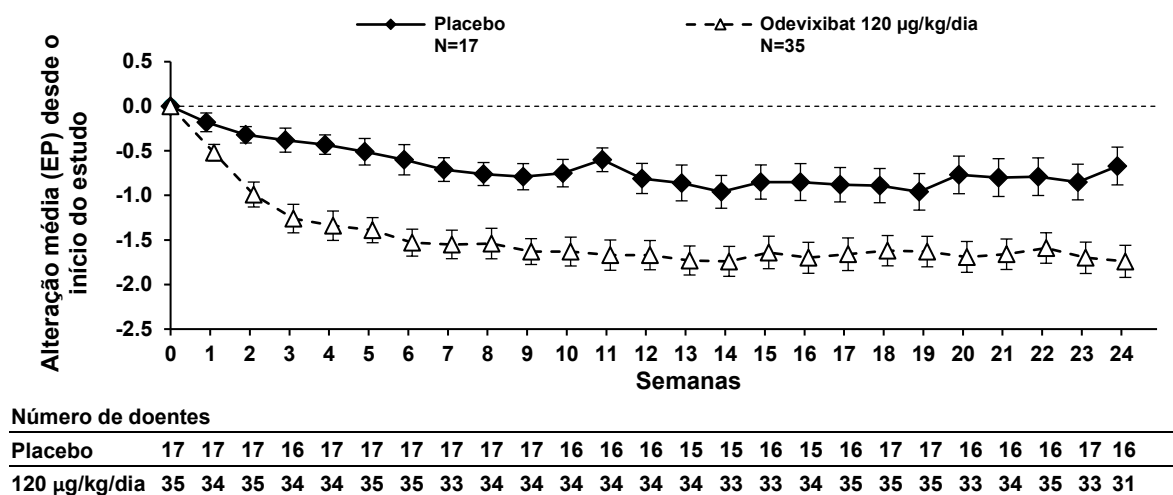
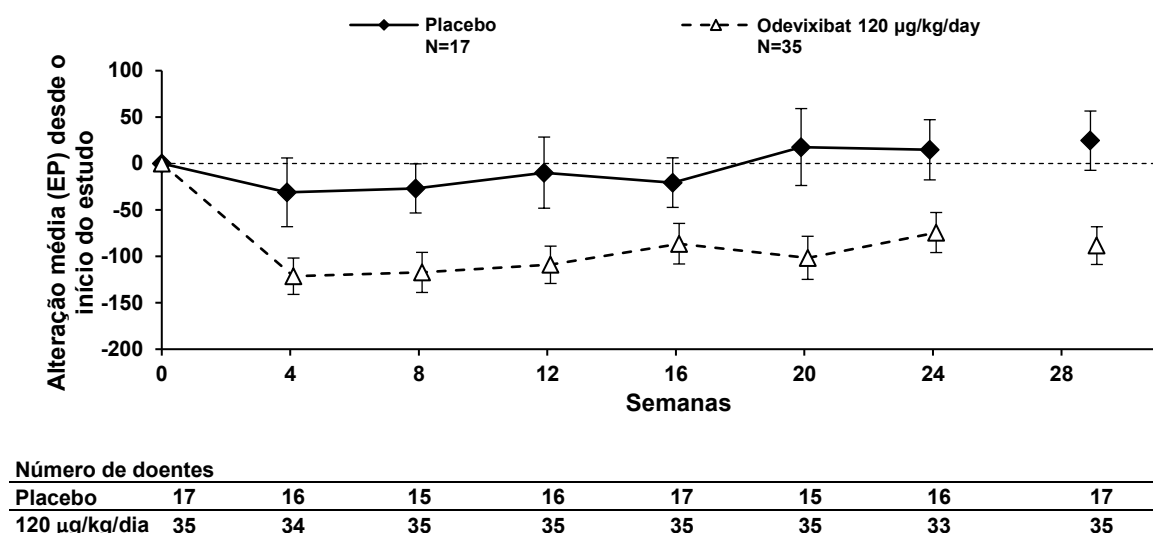


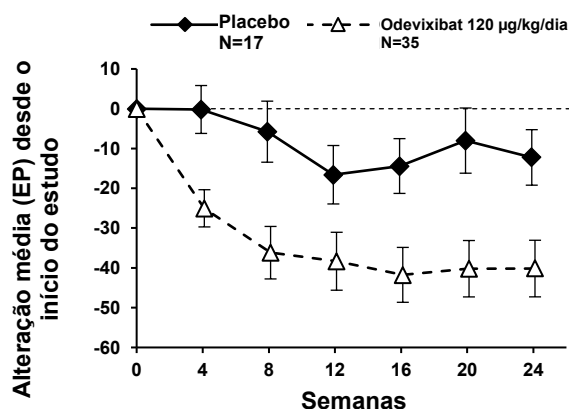
Figura 2: Alteração média ($\pm$ EP) da concentração de ácido biliar sérico ($\mu\text{mol/l}$) desde o início do estudo e ao longo do tempo (ASSERT)



De forma consistente com os resultados para a melhoria da gravidade do prurido, o odevixibat levou a uma melhoria em múltiplos parâmetros do sono. A Figura 3 apresenta graficamente as alterações médias (EP) desde o início do estudo para a melhoria em dois dos parâmetros do sono por grupo de tratamento, para cada mês, incluindo a percentagem de dias em que ajudou a adormecer e a pontuação de cansaço durante o dia. Foram observados resultados semelhantes ao longo do tempo em termos de percentagem de dias que a criança necessitou de apaziguamento para adormecer e a percentagem de dias que a criança dormiu com o prestador de cuidados.

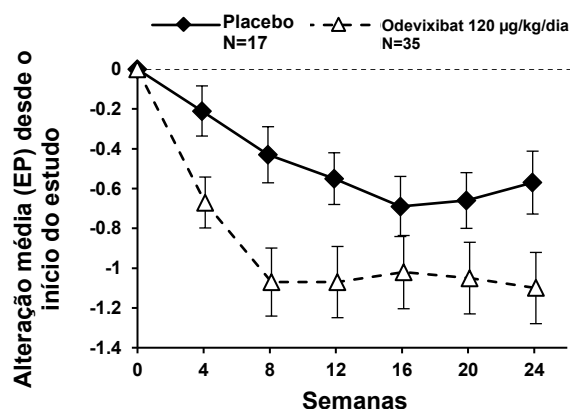
Figura 3: Alteração média ($\pm$ EP) dos parâmetros do sono ao longo do tempo em relação ao início do estudo (ASSERT)

Porcentagem de dias com ajuda em adormecer



Número de doentes							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dia	35	33	34	33	34	34	33

Pontuação de cansaço



Número de doentes							
Placebo	17	17	17	16	15	17	16
120 µg/kg/dia	35	34	34	34	33	35	34

Um total de 44 (85%) dos 52 doentes que receberam odevixibato nos estudos da Fase 3 completaram o período de tratamento de 72 semanas no ASSERT EXT. A duração mediana do tratamento com odevixibato para os 52 doentes nos estudos agrupados da Fase 3 foi de 99,79 semanas, variando até 2,5 anos. No total, 45 (87%) dos 52 doentes receberam mais de 72 semanas de odevixibato, sendo que 32 (64%) receberam mais de 96 semanas de tratamento.

O tratamento continuado com odevixibat 120 mcg/kg/dia no ASSERT-EXT levou a melhorias adicionais na pontuação do prurido, com os resultados para a população agrupada nas semanas 69-72 ($n = 43$) mostrando alterações médias (DP) em relação ao valor inicial de -1,95 (0,838). Para os 31 doentes que receberam odevixibat em ambos os estudos da Fase 3 e tinham dados disponíveis para análise, observou-se uma melhoria contínua até às semanas 93-96, com uma alteração média (DP) em relação ao valor inicial de -2,18 (0,876). A redução nos níveis de ácidos biliares séricos foi mantida na semana 72, quando a mudança média em relação ao valor inicial foi de -119,4 $\mu\text{mol/L}$ (-48,8 $\mu\text{g/mL}$; $n = 44$). Entre os 30 doentes que receberam odevixibat em ambos os estudos da Fase 3 e tinham dados disponíveis para análise na semana 96, a mudança em relação ao valor inicial nos níveis de ácidos biliares séricos foi de -123,9 $\mu\text{mol/L}$ (-50,6 $\mu\text{g/mL}$). As melhorias nos parâmetros de sono, nos níveis de colesterol sérico e nos xantomas foram mantidas durante o tratamento a longo prazo.

Circunstâncias excepcionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O odevixibat é minimamente absorvido na sequência de administração oral; não estão disponíveis dados sobre a biodisponibilidade absoluta em seres humanos, e a biodisponibilidade relativa estimada é $<1\%$. O pico da concentração plasmática do odevixibat ($C_{\text{máx}}$) é atingido no prazo de 1 a 5 horas. As exposições observadas nos doentes pediátricos (idade entre 0,756 e 17,1 anos; peso corporal entre 5,6 e 58 kg) estão limitadas a valores mínimos; para a dose de 120 $\mu\text{g/kg/dia}$ os valores mínimos estiveram abaixo do limite de deteção em 40% das amostras em doentes com ALGS. O valor médio da $C_{\text{máx}}$ numa população pediátrica de doentes com ALGS para a dose de 120 $\mu\text{g/kg/dia}$ é 1,13 ng/ml e o

valor médio da AUC foi de $13,2 \text{ ng} \times \text{h/ml}$. Não foi observada uma acumulação de odevixibat após a administração de uma dose diária.

Efeito dos alimentos

A exposição sistêmica ao odevixibat não antecipa eficácia. Por conseguinte, não se considera necessário qualquer ajuste da dose por causa dos efeitos dos alimentos. A administração concomitante de uma refeição com elevado teor lipídico (800-1000 calorias com cerca de 50% do teor calórico total da refeição proveniente da gordura) resultou em diminuições de aproximadamente 72% e 62% em $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-24} respetivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. Quando o odevixibat foi polvilhado sobre doce de maçã, observou-se uma diminuição de cerca de 39% e 36% no $C_{\text{máx}}$ e na AUC_{0-24} , respetivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. Tendo em conta a ausência de relação PK/farmacodinâmica (PD) e a necessidade de polvilhar o conteúdo das cápsulas de odevixibat nos alimentos para crianças mais novas, o odevixibat pode ser administrado com alimentos.

Distribuição

A ligação do odevixibat às proteínas plasmáticas humanas é superior a 99%. O volume médio de distribuição (V/F) em doentes com ALGS prevê-se que seja 1160 L. A média geométrica da relação V/F ajustada ao peso corporal para a ALGS é de $57,9 \text{ L/kg}$.

Biotransformação

O odevixibat é minimamente metabolizado nos seres humanos.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 3000 μg de odevixibat radiomarcado em adultos saudáveis, a recuperação média percentual da dose administrada foi de 82,9 % nas fezes; menos de 0,002% foi recuperada na urina. Mais de 97% da radioatividade fecal foi determinada como correspondendo a odevixibat inalterado.

A depuração aparente média (CL/F) em doentes com ALGS prevê-se que seja 212 L/h , e a semivida média seja de, aproximadamente, 4,75 horas. A média geométrica da CL/F ajustada ao peso corporal para ALGS é de $10,5 \text{ L/h/kg}$.

Linearidade/não linearidade

A $C_{\text{máx}}$ e a AUC_{0-t} aumentaram com o acréscimo das doses através de uma forma proporcional à dose; no entanto, devido à elevada variabilidade interindividual de aproximadamente 40%, não é possível estimar a proporcionalidade da dose de forma precisa.

Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Consistente com o mecanismo e o local de ação do odevixibat no trato gastrointestinal, não se observou qualquer relação entre a exposição sistêmica e os efeitos clínicos. Além disso, não foi possível estabelecer qualquer relação dose-resposta para o intervalo de dose investigado de 10-200 $\mu\text{g/kg/dia}$ e os parâmetros FD 7α -hidroxi-4-colesten-3-um (C4) e fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF19).

Populações especiais

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na PK do odevixibat com base na idade, no sexo ou na raça.

Compromisso hepático

Todos os doentes com ALGS apresentavam algum grau de compromisso hepático devido à doença. Com base na análise PK da população, os doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) exibiram uma farmacocinética comparável em relação a outros indivíduos com uma função hepática normal. Os doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) apresentaram valores de CL/F 77,0% mais baixos do que os doentes com compromisso hepático ligeiro ou sem compromisso hepático, e a exposição ao odevixibat foi 4 a 9 vezes mais elevada em doentes com compromisso hepático moderado. A AUC plasmática com 120 µg/kg/dia em doentes com Child-Pugh A variou entre 1,52 e 10,4 ng x h/mL e entre 5,50 e 74,5 ng x h/mL nos doentes com Child-Pugh B. Apesar de os valores de CL/F terem sido inferiores e os valores V/F terem sido superiores em doentes com Child-Pugh B em comparação com outros indivíduos saudáveis, não se observou acumulação de odevixibat e o perfil de segurança foi comparável entre os grupos de doentes. Não existem dados disponíveis nos doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Compromisso renal

Não existem dados clínicos em doentes com compromisso renal, mas espera-se que o impacto do compromisso renal seja pequeno devido à baixa exposição sistémica e ao odevixibat não ser excretado na urina.

Estudos *in vitro*

Em estudos *in vitro*, o odevixibat não inibiu as CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6 em concentrações clinicamente relevantes, mas demonstrou ser um inibidor de CYP3A4/5.

O odevixibat não inibe os transportadores da gp-P, a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), os transportadores de aniões orgânicos (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), os transportadores de catiões orgânicos (OCT2) e os transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 ou MATE2-K).

O odevixibat é um substrato do transportador de efluxo gastrointestinal, gp-P, mas não da BCRP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Em coelhas brancas gestantes da Nova Zelândia, observou-se um parto/aborto precoce em duas coelhas que receberam odevixibat durante o período da organogénese fetal, com um múltiplo de exposição $\geq 1,6$ vezes a exposição clínica prevista (com base na AUC₀₋₂₄ de odevixibat no plasma total). Foram observadas reduções do peso corporal e do consumo de alimentos na mãe em todos os grupos de doses (temporários com um múltiplo de exposição de 0,5 vezes a dose prevista).

Começando com um múltiplo de exposição de 0,5 vezes a exposição clínica humana (com base na AUC₀₋₂₄ de odevixibat no plasma total), 7 fetos (1,3% de todos os fetos expostos ao odevixibat) em todos os grupos de dosagem apresentavam defeitos cardiovasculares (ou seja, divertículo ventricular, ventrículo pequeno e dilatação do arco aórtico). Não se observaram malformações deste tipo quando se administrou odevixibat a ratos gestantes. Devido aos resultados nos coelhos, não é possível excluir um efeito do odevixibat no desenvolvimento cardiovascular.

O odevixibat não teve qualquer efeito no desempenho reprodutivo, na fertilidade, no desenvolvimento embrionário nem nos estudos de desenvolvimento pré-natal/pós-natal em ratos com um múltiplo de exposição de 133 vezes a exposição clínica prevista (com base na AUC₀₋₂₄ de odevixibat no plasma total), incluindo jovens (múltiplo de exposição de 63 vezes a exposição humana prevista).

Existe informação insuficiente sobre a excreção do odevixibat no leite animal.

A presença de odevixibat no leite materno não foi medida em estudos com animais. A exposição foi demonstrada nas crias de progenitoras lactantes no estudo de toxicidade no desenvolvimento pré-natal e pós-natal com ratos (3,2-52,1% da concentração plasmática do odevixibat das progenitoras lactantes). Por conseguinte, é possível que o odevixibat esteja presente no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Hipromelose

Invólucro da cápsula

KAYFANDA 200 µg e 600 µg cápsulas
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

KAYFANDA 400 µg e 1200 µg cápsulas
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Goma-laca
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho de polipropileno inviolável e resistente a crianças.

Apresentação: 30 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização (PASS) não intervencional: para investigar melhor a segurança hepática a longo prazo de Odevixibat no tratamento do prurido colestático na síndrome de Alagille (ALGS) em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo com base nos dados de um registo da doença de doentes com idade igual ou superior a 6 meses com síndrome de Alagille (ALGS) tratados com odevixibat.	Os relatórios intercalares anuais devem ser apresentados juntamente com as reavaliações anuais.
A fim de garantir uma monitorização adequada da segurança e eficácia de odevixibat no tratamento do prurido colestático na síndrome de Alagille em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, o Titular da AIM deve fornecer actualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia de odevixibat.	Anual (no âmbito da reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA 200 MICROGRAMAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KAYFANDA 200 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

KAYFANDA 200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA 200 MICROGRAMAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KAYFANDA 200 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA 400 MICROGRAMAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KAYFANDA 400 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 400 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

KAYFANDA 400 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA 400 MICROGRAMAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 400 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 400 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM PARA 600 MICROGRAMAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 600 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 600 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

KAYFANDA 600 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA 600 MICROGRAMAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 600 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 600 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/24/1854/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM PARA 1200 MICROGRAMAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 1200 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1854/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

KAYFANDA 1200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA 1200 MICROGRAMAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KAYFANDA 1200 microgramas cápsulas
odevixibat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 1200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/24/1854/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KAYFANDA 200 microgramas cápsulas
KAYFANDA 400 microgramas cápsulas
KAYFANDA 600 microgramas cápsulas
KAYFANDA 1200 microgramas cápsulas
odevixibat

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KAYFANDA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar KAYFANDA
3. Como tomar KAYFANDA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar KAYFANDA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KAYFANDA e para que é utilizado

O que é KAYFANDA

KAYFANDA contém a substância ativa odevixibat. Este medicamento ajuda na eliminação de ácidos biliares, que se encontram no líquido digestivo chamado bÍlis, um líquido produzido no fÍgado que ajuda a quebrar as gorduras no intestino. Depois de ajudar na digestão, os ácidos biliares são retirados do intestino e voltam para o fÍgado.

Para que é utilizado KAYFANDA

KAYFANDA é utilizado para tratar a comichão causada pela acumulação de bÍlis em doentes com idade igual ou superior a 6 meses, com síndrome de Alagille (ALGS).

A ALGS é uma doença genética rara que poderá afetar muitas partes diferentes do corpo, incluindo o fÍgado, coração, olhos, face, esqueleto, vasos sanguíneos e rins. Os doentes com esta síndrome apresentam um fluxo reduzido de bÍlis, levando a uma acumulação de ácidos biliares no sangue e no fÍgado (colestase) que se agrava ao longo do tempo e é frequentemente acompanhada de comichão intensa.

Como funciona o KAYFANDA (odevixibat)

A substância ativa de Kayfanda, o odevixibat, reduz a absorção dos ácidos biliares do intestino. Isto permite-lhes sair do corpo através das fezes e impede a sua acumulação no fÍgado. Ao fazê-lo, o odevixibat reduz a quantidade de ácidos biliares presentes no sangue.

2. O que precisa de saber antes de tomar KAYFANDA

Não tome KAYFANDA

- se tem alergia ao odevixibat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar KAYFANDA se tem:

- a função do fígado gravemente reduzida;
- a função do estômago ou do intestino reduzida, ou uma redução do fluxo de ácidos biliares entre o fígado, a vesícula biliar e o intestino delgado devido a medicamentos, procedimentos cirúrgicos ou doenças que não sejam ALGS. Estes podem reduzir o efeito do odevixibat.

Fale com o seu médico se tiver diarreia enquanto estiver a tomar KAYFANDA. Se tiver diarreia, beba muitos líquidos para prevenir a desidratação.

Valores aumentados das enzimas hepáticas podem ser observadas nos testes da função hepática durante o tratamento com KAYFANDA. O seu médico irá verificar a sua função hepática antes e durante o tratamento com KAYFANDA. O seu médico poderá recomendar uma monitorização mais frequente se apresentar resultados elevados nos testes da função hepática.

Antes e durante o tratamento, o seu médico pode também verificar os níveis sanguíneos de vitamina A, D e E e a sua INR (relação normalizada internacional, que mede o risco de hemorragia).

Crianças

Não se recomenda a utilização de KAYFANDA em crianças com menos de 6 meses de idade, pois desconhece-se se o medicamento é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e KAYFANDA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O tratamento com odevixibat pode afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina A, D e E.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

A utilização de KAYFANDA não é recomendada durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estão a efetuar controlo de natalidade.

Desconhece-se se o odevixibat pode passar para o leite materno e afetar o bebé. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve deixar de amamentar ou evitar o tratamento com odevixibat, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e de odevixibat para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de KAYFANDA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

3. Como tomar KAYFANDA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doença do fígado progressiva com fluxo biliar reduzido.

Qual a quantidade de KAYFANDA que deve tomar

- A dose de odevixibat baseia-se no seu peso. O seu médico irá determinar corretamente a quantidade e a dosagem das cápsulas que vai tomar.
- A dose recomendada é de 120 micrograma de odevixibat por quilograma de peso corporal, uma vez por dia (até um máximo de 7200 micrograma uma vez por dia). O seu médico poderá recomendar uma redução da dose para 40 microgramas de odevixibat por quilograma de peso corporal, uma vez por dia, se tiver diarreia com duração ≥ 3 dias, é considerada grave ou requer hidratação intravenosa.

Se o medicamento não melhorar a sua doença após 6 meses de tratamento diário contínuo, o seu médico irá recomendar-lhe um tratamento alternativo.

Como tomar KAYFANDA

Tome as cápsulas uma vez por dia de manhã, com ou sem alimentos.

Todas as cápsulas podem ser engolidas inteiras com um copo de água ou abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido adequado à idade (por ex., leite materno, suplemento ou água).

As cápsulas maiores de 200 microgramas e 600 microgramas destinam-se a ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido adequado à idade, mas podem ser engolidas inteiras.

As cápsulas menores de 400 microgramas e 1200 microgramas destinam-se a ser engolidas inteiras, mas podem ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido adequado à idade.

As instruções detalhadas sobre como abrir as cápsulas e polvilhar o conteúdo sobre os alimentos ou num líquido encontram-se no fim deste folheto informativo.

Se tomar mais KAYFANDA do que deveria

Fale com o seu médico se pensa ter tomado demasiado KAYFANDA.

Os possíveis sintomas de sobredosagem incluem diarreia e problemas de estômago e dos intestinos.

Caso se tenha esquecido de tomar KAYFANDA

Se se esquecer de tomar KAYFANDA, tome a dose esquecida logo que possível, mas não tome mais do que uma dose por dia.

Se parar de tomar KAYFANDA

Não pare de tomar KAYFANDA sem consultar primeiro o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- diarreia
- dor abdominal (de barriga)

frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- vômitos
- fígado aumentado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KAYFANDA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KAYFANDA

- A substância ativa é o odevixibat.
Cada cápsula de KAYFANDA 200 micrograma contém 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
Cada cápsula de KAYFANDA 400 micrograma contém 400 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
Cada cápsula de KAYFANDA 600 micrograma contém 600 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
Cada cápsula de KAYFANDA 1200 micrograma contém 1200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

Os outros componentes são:

- Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina, hipromelose

Invólucro da cápsula

KAYFANDA 200 micrograma e 600 micrograma cápsulas

Hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172)

KAYFANDA 400 micrograma e 1200 micrograma cápsulas

Hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro negro (E172)

Qual o aspeto de KAYFANDA e o conteúdo da embalagem

KAYFANDA 200 micrograma cápsulas:

Cápsula de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa opaca de cor marfim e corpo opaco em branco; com «A200» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 400 micrograma cápsulas:

Cápsula de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa opaca cor de laranja e corpo opaco em branco; com «A400» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 600 micrograma cápsulas:

Cápsula de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa e corpo opaco de cor marfim; com «A600» impresso em tinta preta.

KAYFANDA 1200 micrograma cápsulas:

Cápsula de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa e corpo opaco cor de laranja; com «A1200» impresso em tinta preta.

As cápsulas de KAYFANDA são acondicionadas num frasco de plástico (frasco de polietileno de alta densidade (HDPE)) com um fecho de polipropileno inviolável e resistente a crianças. Apresentação: 30 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
França

Fabricante

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/
Luxemburg**
Ipsen NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 9 243 96 00

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

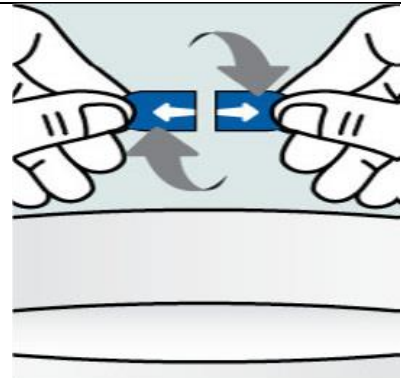
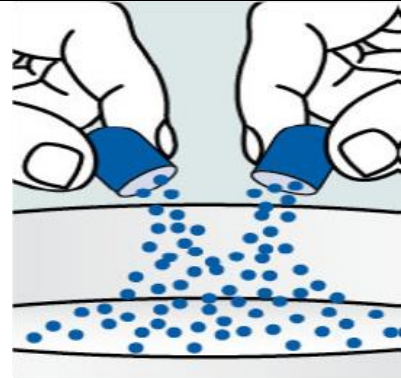
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

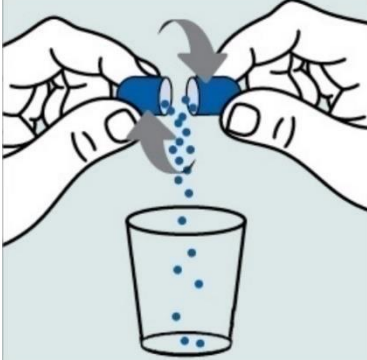
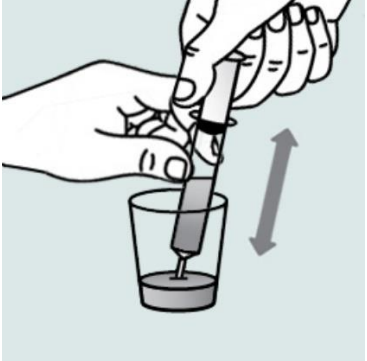
Instruções

Instruções para abrir as cápsulas e polvilhar o seu conteúdo nos alimentos:

Passo 1. Coloque uma pequena quantidade de alimentos moles numa taça (2 colheres de sopa/30 ml de iogurte, puré de maçã, puré de banana ou de cenoura, pudim de chocolate, arroz-doce ou papas de aveia). Os alimentos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo desta.

	Passo 2: • Segure a cápsula horizontalmente nas duas extremidades e rode em sentidos opostos.
	Passo 3: • Separe para despejar o conteúdo na taça com os alimentos moles. • Bata cuidadosamente na cápsula para garantir que todo o granulado sai. • Repita o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.
	Passo 4: • Misture cuidadosamente o conteúdo da cápsula com os alimentos moles.
• Tome a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guarde a mistura para usar mais tarde. • Beba um copo de água após a toma da dose. • Elimine todos os invólucros vazios das cápsulas.	

Instruções para abrir as cápsulas e polvilhar o seu conteúdo num líquido adequado à idade:
 Contacte o seu farmacêutico se não tiver uma seringa oral adequada para administração em casa.

	Passo 1: • Segure a cápsula horizontalmente nas duas extremidades e rode em sentidos opostos. • Separe para despejar o conteúdo numa chávena pequena ou num copo. O granulado não passará através de biberões ou copos com palhinha. • Bata cuidadosamente na cápsula para garantir que todo o granulado sai. Repita o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.
	• Adicione 1 colher de chá (5 ml) de um líquido adequado à idade (por exemplo, leite materno, suplemento ou água). • Deixe o granulado assentar no líquido durante, aproximadamente, 5 minutos para permitir que fique totalmente ensopado (o granulado não se dissolverá).
	Passo 2: • Após 5 minutos, coloque a ponta da seringa oral completamente dentro da chávena de mistura. • Puxe o êmbolo da seringa lentamente para retirar a mistura de líquido/granulado para dentro da seringa. Pressione o êmbolo cuidadosamente para baixo novamente para expelir a mistura de líquido/granulado para dentro da chávena de mistura. Faça isto 2 a 3 vezes para assegurar a mistura completa do granulado no líquido.
	Passo 3: • Retire todo o conteúdo para dentro da seringa oral puxando o êmbolo na extremidade da seringa.
	Passo 4: • Coloque a ponta da seringa oral na parte da frente da boca da criança entre a língua e a bochecha, e depois pressione cuidadosamente o êmbolo de modo a esguichar a mistura de líquido/granulado entre a língua da sua criança e a parte lateral da boca. Não esguiche a mistura do líquido/granulado na parte de trás da garganta da criança pois poderá fazer com que esta se engasgue ou asfíxie.
• Se sobrar qualquer remanescente de mistura granulado/líquido na chávena de mistura, repita o Passo 3 e o Passo 4 até toda a dose ter sido administrada. • Administre a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guarde a mistura para usar mais tarde. • Dê leite materno, suplemento ou outro líquido adequado à idade a beber após a toma da dose. • Elimine todos os invólucros vazios das cápsulas.	