

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 200 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 400 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 600 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 1 200 microgramos cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

KAYFANDA 200 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odeixibat sesquihidrato equivalente a 200 microgramos de odeixibat.

KAYFANDA 400 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odeixibat sesquihidrato equivalente a 400 microgramos de odeixibat.

KAYFANDA 600 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odeixibat sesquihidrato equivalente a 600 microgramos de odeixibat.

KAYFANDA 1 200 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odeixibat sesquihidrato equivalente a 1 200 microgramos de odeixibat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

KAYFANDA 200 µg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapa opaca de color marfil y cuerpo opaco de color blanco; con la inscripción «A200» en tinta negra.

KAYFANDA 400 µg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapa opaca de color naranja y cuerpo opaco de color blanco; con la inscripción «A400» en tinta negra.

KAYFANDA 600 µg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapa y cuerpo opacos de color marfil; con la inscripción «A600» en tinta negra.

KAYFANDA 1 200 µg cápsulas duras

Cápsula de tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapa y cuerpo opacos de color naranja; con la inscripción «A1200» en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KAYFANDA está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 6 meses de edad (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del SALG.

Posología

La dosis recomendada de odeixibat es de 120 µg/kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana. Odeixibat se puede tomar con o sin alimentos.

La tabla 1 muestra la concentración y el número de cápsulas que se deben administrar diariamente en función del peso corporal hasta una dosis aproximada de 120 µg/kg/día, con una dosis máxima diaria de 7 200 µg al día.

Tabla 1. Número de cápsulas de odeixibat necesarias para alcanzar la dosis nominal de 120 µg/kg/día

Peso corporal (kg)	Dosis total (µg)	Número de cápsulas de 600 µg		Número de cápsulas de 1 200 µg
Entre 4 y < 7,5	600	1	o	No procede N/P
Entre 7,5 y < 12,5	1 200	2	o	1
Entre 12,5 y < 17,5	1 800	3	o	N/P
Entre 17,5 y < 25,5	2 400	4	o	2
Entre 25,5 y < 35,5	3 600	6	o	3
Entre 35,5 y < 45,5	4 800	8	o	4
Entre 45,5 y < 55,5	6 000	10	o	5
≥ 55,5	7 200	12	o	6

Se recomienda la concentración/número de cápsulas en **negrita** basándose en la facilidad de administración prevista. En caso de ser necesario, se puede combinar cualquiera de las cuatro concentraciones de las cápsulas para alcanzar la dosis nominal.

Reducción de la dosis

Se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis a 40 µg/kg/día si se producen problemas de tolerabilidad, es decir, diarrea que dure ≥ 3 días, se considere grave, o que requiera hidratación intravenosa (IV) (ver sección 4.4), ocurrida en ausencia de otras causas. Una vez que se estabilicen los problemas de tolerabilidad, se debe aumentar la dosis a 120 µg/kg/día.

La Tabla 2 muestra la concentración y el número de cápsulas que deben administrarse diariamente en función del peso corporal para aproximarse a una dosis de 40 µg/kg/día.

Tabla 2. Número de cápsulas de odeixibat necesarias para lograr la dosis nominal de 40 µg/kg/day

Peso corporal (kg)	Dosis total (µg)	Número de cápsulas de 200 µg		Número de cápsulas de 400 µg
Entre 4 y < 7,5	200	1	o	N/P
Entre 7,5 y < 12,5	400	2	o	1
Entre 12,5 y < 17,5	600	3	o	N/P
Entre 17,5 y < 25,5	800	4	o	2
Entre 25,5 y < 35,5	1 200	6	o	3
Entre 35,5 y < 45,5	1 600	8	o	4
Entre 45,5 y < 55,5	2 000	10	o	5
≥ 55,5	2 400	12	o	6

La concentración/número de cápsulas en **negrita** se recomienda en función de la facilidad de administración prevista. En caso necesario, se puede combinar cualquiera de las cuatro concentraciones de cápsulas para alcanzar la dosis nominal.

Se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes en los que no se pueda demostrar un beneficio del tratamiento después de 6 meses de tratamiento diario continuo con odeixibat.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de odeixibat, el paciente deberá tomarla lo antes posible, sin tomar más de una dosis al día.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de odeixibat en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal (ERT) que necesiten hemodiálisis. Sin embargo, debido a las concentraciones plasmáticas mínimas y a su excreción renal insignificante, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 5.1 y 5.2).

Odeixibat no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Debido a la mínima absorción, no se precisa ajuste de dosis. No obstante, se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes con enfermedad hepática terminal o progresión a descompensación (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de odeixibat en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

KAYFANDA se administra por vía oral. Se toma con o sin alimentos por la mañana (ver sección 5.2).

Las cápsulas más grandes, de 200 µg y 600 µg, están diseñadas para abrirlas y espolvorear el contenido sobre algún alimento o en un líquido, pero pueden tragarse enteras.

Las cápsulas más pequeñas, de 400 µg y 1 200 µg, están diseñadas para tragarse enteras, pero se pueden abrir y espolvorear el contenido sobre algún alimento o en un líquido.

Si la cápsula se va a tragar entera, se indicará al paciente que la tome con un vaso de agua por la mañana.

Administración en alimentos blandos

Para abrir las cápsulas y espolvorear el contenido sobre alimentos blandos, se darán estas instrucciones al paciente/cuidador:

- Poner una pequeña cantidad (30 ml/2 cucharadas) de un alimento blando (yogur, compota de manzana, copos de avena, puré de plátano, puré de zanahoria, pudín de chocolate o pudín de arroz) en un tazón. El alimento debe estar a temperatura ambiente o más frío.
- Sujetar la cápsula horizontalmente por ambos extremos, girar en direcciones opuestas y tirar hacia afuera para vaciar los gránulos en el tazón que contenga el alimento blando. La cápsula debe golpearse suavemente para asegurarse de que salgan todos los gránulos.
- Repetir el paso anterior si se necesita más de una cápsula para la dosis.
- Mezclar suavemente los gránulos con el alimento blando utilizando una cuchara.
- Administrar toda la dosis inmediatamente después de la mezcla. No guardar la mezcla para usarla más tarde.
- Beber un vaso de agua después de la dosis.
- Tirar todas las cubiertas de las cápsulas vacías.

Administración en líquidos (requiere el uso de una jeringa oral)

Para abrir las cápsulas y espolvorear el contenido en un líquido, se darán estas instrucciones al paciente/cuidador:

- Sujetar la cápsula horizontalmente por ambos extremos, girar en direcciones opuestas y tirar hacia afuera para vaciar los gránulos en un vaso de mezcla pequeño. La cápsula debe golpearse suavemente para asegurarse de que salgan todos los gránulos.
- Repetir el paso anterior si se necesita más de una cápsula para la dosis.
- Añadir 1 cucharadita (5 ml) de un líquido adecuado para la edad (por ejemplo, leche materna, leche artificial o agua). Dejar que los gránulos se asienten en el líquido durante 5 minutos aproximadamente para permitir que se humedezcan completamente (los gránulos no se disolverán).
- Después de 5 minutos, introducir completamente la punta de la jeringa oral en el vaso de mezcla. Tirar hacia arriba del émbolo de la jeringa lentamente para extraer la mezcla de líquido y gránulos a la jeringa. Presionar suavemente el émbolo hacia abajo de nuevo para devolver la mezcla de líquido y gránulos al vaso de mezcla. Repetir este proceso dos o tres veces para garantizar la mezcla completa de los gránulos en el líquido (los gránulos no se disolverán).
- Extraer todo el contenido a la jeringa tirando del émbolo hasta el extremo de la jeringa.
- Colocar la punta de la jeringa en la parte frontal de la boca del niño entre la lengua y el lateral de la boca y, a continuación, presionar suavemente el émbolo hacia abajo para administrar un chorro de la mezcla de líquido y gránulos entre la lengua y el lateral de la boca del niño. No administrar un chorro de la mezcla de líquido y gránulos en la parte posterior de la garganta del niño, ya que esto podría causar arcadas o atragantamiento.
- Si quedan restos de la mezcla de líquido y gránulos en el vaso de mezcla, repetir el paso anterior hasta que se haya administrado la dosis completa. No se debe conservar la mezcla para usarla más tarde.
- Después de la dosis, administrar leche materna, leche artificial u otro líquido adecuado para la edad.
- Tirar todas las cubiertas de las cápsulas vacías.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Circulación enterohepática

El mecanismo de acción de odevixibat requiere que la circulación enterohepática de ácidos biliares y el transporte de sales biliares a los canalículos biliares funcionen correctamente. Los trastornos, los medicamentos o las intervenciones quirúrgicas que alteren la motilidad gastrointestinal o la circulación enterohepática de ácidos biliares, incluido el transporte de sales biliares a los canalículos biliares, pueden reducir la eficacia de odevixibat.

Diarrea

Se ha notificado diarrea como reacción adversa frecuente durante el tratamiento con odevixibat. La diarrea puede provocar deshidratación. Se debe controlar periódicamente a los pacientes para asegurar una hidratación adecuada durante los episodios de diarrea (ver sección 4.8).

Monitorización hepática

Se ha observado un aumento de los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamilttransferasa (GGT) con el tratamiento con odevixibat (ver sección 4.8). Se desconoce actualmente la importancia clínica y la repercusión a largo plazo de estos acontecimientos. Se recomienda vigilar la función hepática antes de iniciar odevixibat y 6 semanas después del inicio.

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2). Debe considerarse la realización de pruebas periódicas de la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Absorción de vitaminas liposolubles

Se recomienda evaluar las concentraciones de vitaminas liposolubles (FSV) (vitaminas A, D y E) y el índice normalizado internacional (INR) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con odevixibat, con controles según la práctica clínica habitual. Si se diagnostica una deficiencia de FSV, debe prescribirse una terapia suplementaria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vitaminas liposolubles

En ensayos clínicos, se observó una disminución de los niveles de vitaminas liposolubles en algunos pacientes que recibían odevixibat. Deben controlarse los niveles de vitaminas liposolubles (ver sección 4.4).

Interacciones mediadas por transportadores

Odevixibat es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (gp-P). En sujetos adultos sanos, la administración conjunta de itraconazol, un inhibidor potente de la gp-P, aumentó la exposición plasmática a una dosis única de 7 200 µg de odevixibat en aproximadamente un 50-60 %. Este aumento no se considera clínicamente relevante. No se identificaron otras interacciones potencialmente relevantes mediadas por transportadores *in vitro* (ver sección 5.2).

Interacciones mediadas por el citocromo (CYP) P450

In vitro, odevixibat no indujo a las enzimas CYP (ver sección 5.2).

En estudios *in vitro*, se demostró que odevixibat es un inhibidor de CYP3A4/5 (ver sección 5.2).

En sujetos adultos sanos, el uso concomitante de odevixibat redujo el área bajo la curva (AUC) de midazolam (un sustrato de CYP3A4) oral en un 30 % y la exposición a 1-OH-midazolam en menos del 20%, lo que no se considera clínicamente relevante.

Ácido ursodesoxicólico (UDCA) y rifampicina

No se han realizado estudios de interacciones con el ácido ursodesoxicólico (UDCA) ni con la rifampicina.

Medicamentos lipofílicos

En un estudio de interacciones con un anticonceptivo oral combinado lipófilo que contenía etinilestradiol (EE) (0,03 mg) y levonorgestrel (LVN) (0,15 mg) que se realizó en mujeres adultas sanas, el uso concomitante de odevixibat no afectó al AUC del LVN y disminuyó el AUC del EE en un 17%, efecto que no se considera clínicamente importante. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos lipófilos, por lo que no puede descartarse un efecto en la absorción de otros medicamentos liposolubles.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos. No se esperan diferencias entre las poblaciones adulta y pediátrica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz cuando reciban tratamiento con odevixibat.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de odevixibat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar odevixibat durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si odevixibat o sus metabolitos se excretan en la leche materna: No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de odevixibat en la leche de animales (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con odevixibat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no indican efectos directos ni indirectos en la fertilidad o la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de odevixibat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia en pacientes con SALG tratados con odevixibat en ensayos clínicos fue diarrea (11,5 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 lista las reacciones adversas identificadas en pacientes con SALG.

Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la agrupación por frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas notificadas en pacientes con SALG

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	diarrea*	dolor abdominal ^a , vómitos*
Trastornos hepatobiliares		elevación de enzimas hepáticas ^b

^a Incluye dolor en la parte superior del abdomen.

^b Incluye elevación de enzimas hepáticas, elevación de la alanina-aminotransferasa, elevación de la aspartato-aminotransferasa y elevación de la gamma-glutamilttransferasa; ver sección 4.4.

* Ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas de diarrea tuvieron una frecuencia del 11,5 % en los pacientes con SALG tratados con odevixibat. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de diarrea fue de 14,5 días y la mediana de duración fue 4 días.

La diarrea clínicamente significativa que persistió durante 3 días o más sin ninguna otra etiología se notificó en un 5,8% de los pacientes (ver sección 4.4). No se notificaron interrupciones ni suspensiones del tratamiento a causa de la diarrea.

Las reacciones adversas de dolor abdominal y vómitos se notificaron en un 7,7% y 3,8% de pacientes, respectivamente; ninguno coincidió con reacciones adversas de diarrea. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del dolor abdominal fue de 1,5 días y la mediana de duración de 6 días. En cuanto a los vómitos, la mediana del tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 2,5 días y la mediana de duración de 13,5 días. Con la excepción de una interrupción del tratamiento por dolor abdominal, no hubo otras interrupciones o suspensiones del tratamiento debidas a dolor abdominal o vómitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede provocar síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos del medicamento, principalmente diarrea.

La dosis máxima administrada a sujetos adultos sanos en los ensayos clínicos fue de 10 000 µg de odevixibat en una dosis única, sin que se observaran consecuencias adversas.

En caso de sobredosis, se tratarán los síntomas del paciente y se instaurarán medidas de apoyo cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar y hepática, otros fármacos para la terapia biliar, código ATC: A05AX05

Mecanismo de acción

Odevixibat es un inhibidor reversible, potente y selectivo del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés).

Odevixibat actúa localmente en la porción distal del íleon para reducir la recaptación de ácidos biliares y aumentar la depuración de ácidos biliares a través del colon, disminuyendo así la concentración de ácidos biliares en el suero. El grado de reducción de los ácidos biliares séricos no se correlaciona con la farmacocinética (FC) sistémica.

Eficacia clínica

La eficacia de odevixibat en pacientes con SALG se evaluó en dos ensayos de fase 3. El estudio A4250-012 (ASSERT) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, realizado en 52 pacientes con un diagnóstico confirmado de SALG. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir 120 µg/kg/día de odevixibat o un placebo y se les estratificó según la edad en el momento de la aleatorización (< 10 años y entre ≥ 10 y < 18 años). Se excluyó del ASSERT a los pacientes con valores de ALT > 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o de bilirrubina total > 15 veces el LSN en el momento de la selección.

La variable primaria del ASSERT fue la variación de la puntuación de intensidad del rascado entre el momento basal y el mes 6 (semanas 21 a 24) basada en la puntuación peor de rascado utilizando un instrumento de resultados comunicados por el observador (ObsRO). El rascado se evaluó una vez por la mañana y una vez por la noche utilizando una escala de 5 puntos (0-4).

La variable secundaria principal fue la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares entre el momento basal y el promedio de las semanas 20 y 24. Otras variables secundarias fueron la variación entre el momento basal y el final del tratamiento de parámetros del sueño (evaluados en una escala de 5 puntos [0-4]), la concentración de colesterol total y la evaluación clínica de los xantomas.

La mediana (intervalo) de edad de los pacientes del ASSERT era de 5,45 (de 0,5 a 15,5) años; el 51,9 % eran varones y el 82,7 % eran de raza blanca. El 92,3 % de los pacientes tenía la mutación ligando canónico de NOTCH Jagged 1 (JAG1) y el 7,7 % tenía la mutación NOTCH2. En el momento basal, el 98,1 % de los pacientes recibía tratamiento concomitante con medicamentos antipruriginosos, incluido el UDCA (88,5 %). En total, 51 (98,1 %) de los 52 pacientes presentaban insuficiencia hepática moderada y 1 (1,9 %) (grupo del placebo) presentaba insuficiencia hepática grave basada en la clasificación de Child-Pugh C. La tasa de filtración glomerular estimada (FGe) media (desviación estándar [DE]) basal era de 158,65 (51,437) ml/min/1,73 m². Las concentraciones medias (DE) basales de ALT, AST y bilirrubina total eran de 173,7 (84,48) U/l, 167,0 (83,22) U/l y 55,14 (47,911) µmol/l, respectivamente. La puntuación media (DE) de rascado (intervalo: 0-4) y las concentraciones séricas de ácidos biliares en el momento basal eran similares en los pacientes tratados con odevixibat (2,80 [0,520] y 237,4 [114,88] µmol/l, respectivamente) y en los tratados con placebo (3,01 [0,636] y 246,1 [120,53] µmol/l, respectivamente).

En la tabla 4 se presentan los resultados de la variación de la puntuación media de rascado basada en las evaluaciones de resultados comunicados por el observador (ObsRO) entre el momento basal y el mes 6 (semanas 21 a 24) y los resultados de la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares entre el momento basal y la media de las semanas 20 y 24.

Tabla 4. Comparación de los principales resultados de eficacia de odevixibat frente al placebo durante el período de tratamiento de 24 semanas (Ensayo ASSERT)

	Placebo (N = 17)	Odevixibat 120 µg/kg/día (N = 35)
Variación de la puntuación media de rascado^a entre el momento basal y el mes 6 (semanas 21 a 24) de tratamiento		
Media de MC (IC 95%) ^b	-0,80 (-1,27, 0,33)	-1,69 (-2,04, -1,34)
Diferencia de la media de MC frente al placebo (IC del 95 %) ^b		-0,88 (-1,44, -0,33)
Valor de p bilateral ^b		0,0025
Variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares (µmol/l) entre el momento basal y la media de las semanas 20 y 24 de tratamiento		
Media de MC (IC 95%) ^b	22,39 (-34,75, 79,52)	-90,35 (-1,33-47,56)
Diferencia de la media de MC frente al placebo (IC del 95 %) ^b		-112,74 (-178,78, -46,69)
Valor de p bilateral ^b		0,0012

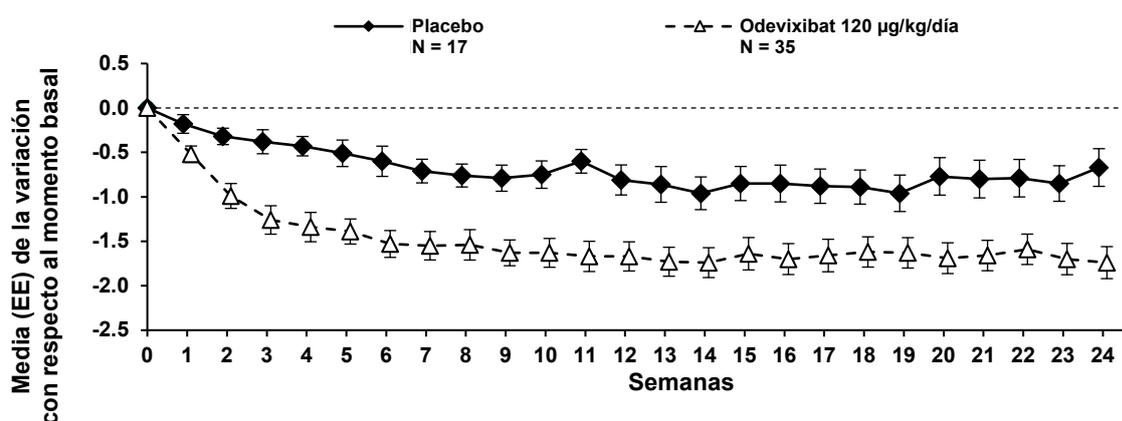
IC: intervalo de confianza; Media de MC = Media de mínimos cuadrados.

^a Basado en el instrumento ObsRO, que es una escala validada de 0-4 completada por los cuidadores (0=nada a 4=muy grave), en la que se ha demostrado que los cambios $\geq 1,0$ son clínicamente significativos.

^b Los análisis se basan en un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) con la puntuación basal de rascado o la concentración sérica basal de ácidos biliares (según proceda para la variable) como covariable, y la estratificación en función de la edad en el momento basal ($< 10, \geq 10$ años), el valor basal de bilirrubina directa (solo para la puntuación de rascado), el grupo de tratamiento, el tiempo (meses/visitas) y la interacción entre el tratamiento y el tiempo como efectos fijos.

Las figuras 1 y 2 representan gráficamente los cambios medios error estándar (EE) con respecto al momento basal de las puntuaciones medias de rascado de los pacientes en cada grupo de tratamiento para cada semana y en las concentraciones séricas de ácidos biliares de los pacientes en cada grupo de tratamiento para cada mes, respectivamente.

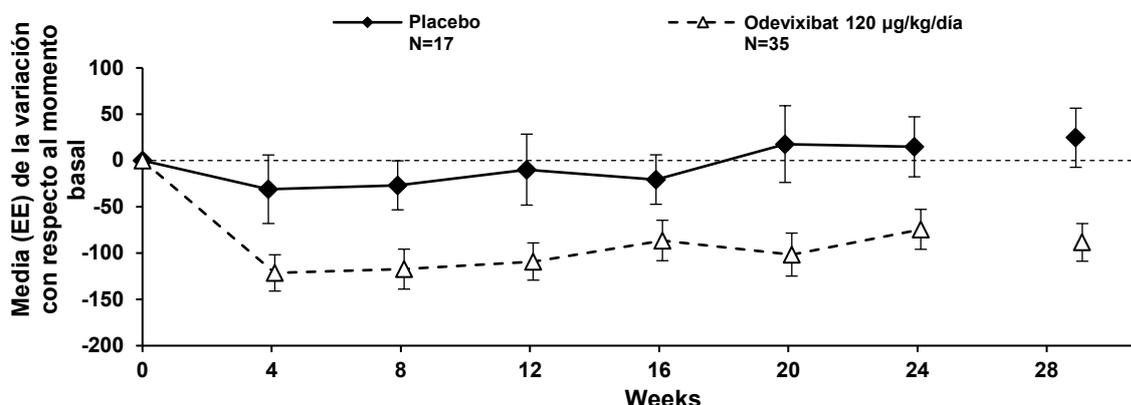
Figura 1. Variación media (\pm EE) con respecto al momento basal de la puntuación de intensidad del prurito (rascado) a lo largo del tiempo (ASSERT)



Número de pacientes

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/día	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	35	33	34	35	33	31

Figura 2. Variación media (\pm EE) con respecto al momento basal de la concentración sérica de ácidos biliares (μ mol/l) a lo largo del tiempo (ASSERT)



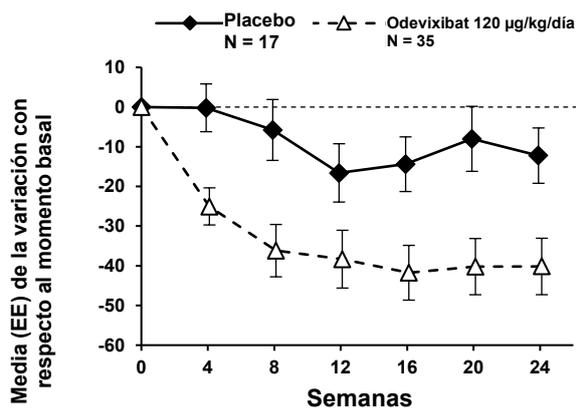
Número de pacientes

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

En consonancia con los resultados de mejoría de la intensidad del prurito (rascado), odevixibat dio lugar a mejorías en diversos parámetros del sueño. En la figura 5 se representan gráficamente las variaciones medias (EE) con respecto al momento basal para la mejoría en dos de los parámetros del sueño según el grupo de tratamiento para cada mes, incluidos el porcentaje de días con ayuda para dormirse y la puntuación de cansancio diurno. Se observaron resultados similares a lo largo del tiempo para el porcentaje de días que fue necesario calmar a los niños para que se durmieran y el porcentaje de días que los niños durmieron con el cuidador.

Figura 3. Variación media (\pm EE) con respecto al momento basal de los parámetros del sueño a lo largo del tiempo (ASSERT)

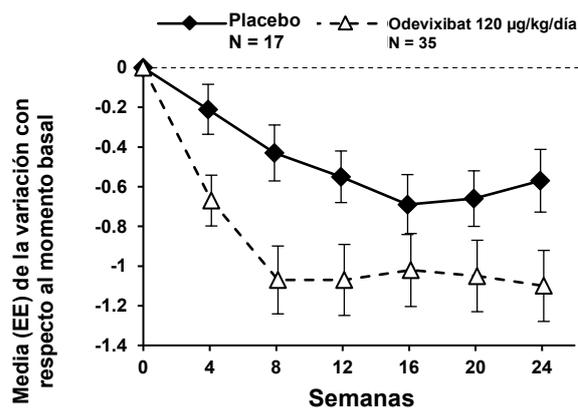
Porcentaje de días con ayuda para dormirse



Número de pacientes

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

Puntuación de cansancio



Número de pacientes

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

El estudio A4250-015 (ASSERT-EXT) es un ensayo de extensión abierto de un solo grupo de 72 semanas en curso en pacientes con SALG que completaron ASSERT. La continuación del tratamiento con odevixibat 120 µg/kg/día en el ASSERT-EXT dio lugar a mejorías adicionales en la puntuación de prurito y en los parámetros del sueño y a una reducción de las concentraciones séricas de ácidos biliares, las cuales se mantuvieron durante 72 semanas de tratamiento. Se observaron mejorías con respecto al momento basal en estas variables en los pacientes que recibieron placebo en el ASSERT. En el ASSERT-EXT, 42 de 50 pacientes habían recibido tratamiento con odevixibat durante más de 72 semanas; 6 pacientes habían suspendido el tratamiento con odevixibat antes de las 72 semanas de tratamiento.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Odevixibat se absorbe mínimamente tras su administración oral; no se dispone de datos de biodisponibilidad absoluta en el ser humano y la biodisponibilidad relativa estimada es <1 %. La concentración plasmática máxima de odevixibat ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza al cabo de 1 a 5 horas. Las exposiciones observadas en pacientes pediátricos (entre 0,756 y 17,1 años de edad; peso corporal entre 5,6 y 58 kg) se limitan a valores mínimos; para la dosis de 120 µg/kg/día, los valores mínimos estaban por debajo del límite de detección en el 40% de las muestras de pacientes con SALG. El valor de $C_{m\acute{a}x}$ en una población de pacientes pediátricos con SALG para la dosis de 120 µg/kg/día es 1,13 ng/ml y el valor de AUC medio 13,2 ng x h/ml. No se observó una acumulación de odevixibat tras la administración una vez al día.

Efecto de los alimentos

La exposición sistémica a odevixibat no predice la eficacia. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis para tener en cuenta los efectos de los alimentos. La administración concomitante de una comida rica en grasas (800-1 000 calorías, con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida procedente de las grasas) produjo disminuciones de aproximadamente el 72 % y el 62 % de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} , respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Cuando odevixibat se espolvoreó en compota de manzana, se observaron descensos de aproximadamente el 39 % y el 36 % de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} , respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Teniendo en cuenta que no existe relación FC/farmacodinamia (FD) y que es necesario espolvorear el contenido de las cápsulas de odevixibat en algún alimento en los niños más pequeños, odevixibat puede administrarse con alimentos.

Distribución

Odevixibat se une en más del 99 % a las proteínas plasmáticas humanas. El volumen medio de distribución(V/F) en pacientes con SALG previsto es de 1 160 l. La media geométrica del V/F ajustado al peso corporal para SALG es de 57,9 l/kg.

Biotransformación

Odevixibat se metaboliza mínimamente en el ser humano.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de 3 000 µg de odevixibat radiomarcado en adultos sanos, la recuperación porcentual media de la dosis administrada fue del 82,9 % en las heces; se recuperó menos del 0,002 % en la orina. Se determinó que más del 97 % de la radiactividad fecal correspondía a odevixibat inalterado.

El aclaramiento aparente (CL/F) medio en pacientes con SALG previsto es de 212 l/h, mientras que la semivida media es de alrededor de 4,75 horas. La media geométrica de CL/F ajustada al peso corporal para SALG es de 10,5 l/h/kg.

Linealidad/No linealidad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-t} aumentan con las dosis crecientes de forma proporcional a la dosis; sin embargo, debido a la elevada variabilidad interindividual, de aproximadamente el 40 %, no es posible calcular con exactitud la proporcionalidad a la dosis.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En consonancia con el mecanismo y el lugar de acción de odevixibat en el tubo digestivo, no se observa relación entre la exposición sistémica y los efectos clínicos. Tampoco pudo establecerse una relación dosis-respuesta para el intervalo de dosis investigado de 10-200 µg/kg/día y los parámetros farmacodinámicos 7 α -hidroxi-4 colesteno-3 uno(C4) y factor 19 de crecimiento de fibroblastos (FGF19).

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la FC de odevixibat en función de la edad, el sexo ni la raza.

Insuficiencia hepática

Todos los pacientes con SALG presentaron algún grado de insuficiencia hepática a causa de la enfermedad. Según el análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) mostraron una farmacocinética similar en comparación con otros sujetos con una función hepática normal. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) presentaron un CL/F un 77,0 % menor en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve o sin insuficiencia hepática, y la exposición a odevixibat fue entre 4 y 9 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. El AUC plasmática con 120 µg/kg/día varió entre 1,52 y 10,4 ng × h/ml en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A y estaba entre 5,50 y 74,5 ng × h/ml en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B. Aunque los valores de CL/F fueron menores y los valores de V/F fueron mayores en pacientes con CIFP Child-Pugh B comparado con los otros sujetos, no se observó acumulación de odevixibat y el perfil de seguridad fue equiparable entre los grupos de pacientes. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Insuficiencia renal

No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal, pero se espera que la influencia de la insuficiencia renal sea pequeña debido a la baja exposición sistémica y a que odevixibat no se excreta en la orina.

Estudios *in vitro*

En estudios *in vitro*, odevixibat no inhibió las isoenzimas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6 del CYP en concentraciones clínicamente relevantes, pero se demostró que era un inhibidor de la CYP3A4/5.

Odevixibat no inhibe los transportadores gp-P, proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportador de

caciones orgánicas (OCT2), transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE1 o MATE2-K).

Odevixibat es un sustrato del transportador de salida gastrointestinal gp-P, pero no de la BCRP.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En conejas New Zealand White gestantes, se observó parto prematuro/aborto en dos conejas que recibieron odevixibat durante el período de organogénesis fetal en un múltiplo de exposición $\geq 1,6$ de la exposición clínica prevista (basado en el AUC₀₋₂₄ de odevixibat plasmático total). Se observaron reducciones del peso corporal materno y del consumo de alimentos en todos los grupos de dosis (transitorias con una exposición múltiple de 0,5 veces la dosis prevista).

A partir del múltiplo de exposición de 0,5 veces la exposición clínica humana (basado en el AUC₀₋₂₄ de odevixibat plasmático total), se observó que 7 fetos (el 1,3 % de todos los fetos expuestos a odevixibat) de todos los grupos de dosis tenían defectos cardiovasculares (es decir, divertículo ventricular, ventrículo pequeño y arco aórtico dilatado). No se observaron tales malformaciones cuando se administró odevixibat a ratas gestantes. Debido a los hallazgos en conejos, no se puede excluir un efecto de odevixibat en el desarrollo cardiovascular.

Odevixibat no tuvo ningún efecto en los estudios de rendimiento reproductivo, fertilidad, desarrollo embriofetal o desarrollo prenatal/postnatal en ratas a la exposición múltiple de 133 veces la exposición clínica prevista (basada en el AUC₀₋₂₄ de odevixibat plasmático total), ni siquiera en los animales jóvenes (exposición múltiple de 63 veces la exposición humana prevista).

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de odevixibat en la leche de animales. No se ha determinado la presencia de odevixibat en la leche materna en estudios con animales. Se demostró exposición en las crías de madres lactantes en el estudio de toxicidad para el desarrollo pre y posnatal con ratas (3,2-52,1 % de la concentración plasmática de odevixibat de las madres lactantes). Por tanto, es posible que odevixibat esté presente en la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Hipromelosa

Cubierta de la cápsula

KAYFANDA 200 µg y 600 µg cápsulas duras

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

KAYFANDA 400 µg y 1 200 µg cápsulas duras

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, con precinto de seguridad y a prueba de niños.
Tamaño del envase: 30 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio de seguridad posautorización (PASS) no intervencionista: a fin de investigar más la seguridad hepática a largo plazo de odevixibat en el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille (SALG) en pacientes a partir de 6 meses de edad, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio basado en los datos de un registro de enfermedad de pacientes a partir de 6 meses de edad, con síndrome de Alagille (SALG) tratados con odevixibat.</p>	<p>Se presentarán informes intermedios anuales junto con las reevaluaciones anuales.</p>
<p>Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y eficacia de odevixibat en el tratamiento de pacientes a partir de 6 meses con prurito colestásico en el síndrome de Alagille, el TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia de odevixibat.</p>	<p>Anual (dentro de la reevaluación anual)</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 200 MICROGRAMOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 200 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KAYFANDA 200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE 200 MICROGRAMOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 200 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 400 MICROGRAMOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 400 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 400 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato). EU/1/24/1854/002

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KAYFANDA 400 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE 400 MICROGRAMOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 400 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 400 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
FrancIA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA DE 600 MICROGRAMO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 600 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 600 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KAYFANDA 600 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE 600 MICROGRAMOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 600 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 600 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA DE 1 200 MICROGRAMOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 1 200 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 1 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

KAYFANDA 1 200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO DE 1 200 MICROGRAMOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KAYFANDA 1 200 microgramos cápsulas duras
odevixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 1 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1854/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

KAYFANDA 200 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 400 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 600 microgramos cápsulas duras
KAYFANDA 1 200 microgramos cápsulas duras
odevixibat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es KAYFANDA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KAYFANDA
3. Cómo tomar KAYFANDA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KAYFANDA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KAYFANDA y para qué se utiliza

Qué es KAYFANDA

KAYFANDA contiene la sustancia activa odevixibat. Este medicamento ayuda con la eliminación de los ácidos biliares, que se encuentran en un líquido digestivo denominado bilis, un líquido que se produce en el hígado y que ayuda a descomponer las grasas en el intestino. Después de ayudar con la digestión, los ácidos biliares se reabsorben del intestino y vuelven al hígado.

Para qué se utiliza KAYAFANDA

KAYFANDA se utiliza para tratar el picor causado por la acumulación de bilis en pacientes a partir de 6 meses de edad que tienen el síndrome de Alagille (SALG).

El SALG es una enfermedad genética rara que puede afectar a muchas partes del cuerpo, como el hígado, el corazón, los ojos, la cara, el esqueleto, los vasos sanguíneos y los riñones. Los pacientes con este síndrome tienen un flujo biliar reducido, lo que provoca una acumulación de ácidos biliares en la sangre y en el hígado (colestasis) que empeora con el tiempo y suele ir acompañada de picor intenso.

Cómo funciona KAYFANDA (odevixibat)

La sustancia activa en Kayfanda, odevixibat, reduce la absorción de ácidos biliares del intestino. Esto permite que sean eliminados del cuerpo a través de las heces, evitando su acumulación en el hígado. De este modo, odevixibat reduce la cantidad de ácidos biliares presentes en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KAYFANDA

No tome KAYFANDA

- si es alérgico a odevixibat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar KAYFANDA si presenta:

- disfunción hepática grave;
- una reducción de la función estomacal o intestinal o una reducción del flujo de ácidos biliares entre el hígado, la vesícula biliar y el intestino delgado debido a medicamentos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades distintas del SALG. Todo esto puede disminuir el efecto de odevixibat.

Consulte a su médico si presenta diarrea mientras toma KAYFANDA. Si tiene diarrea, beba muchos líquidos para evitar la deshidratación.

Durante el tratamiento con KAYFANDA puede observarse un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en las pruebas de función hepática. Su médico le controlará la función hepática antes y durante el tratamiento con KAYFANDA. Su médico puede recomendarle controles más frecuentes si presenta resultados elevados en las pruebas de función hepática. Antes y durante el tratamiento, su médico puede controlar también sus niveles sanguíneos de vitamina A, D y E y su INR (ratio normalizada internacional, que mide su riesgo de sangrado).

Niños

No se recomienda el uso de KAYFANDA en niños menores de 6 meses, ya que no se sabe si el medicamento es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y KAYFANDA

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

El tratamiento con odevixibat puede afectar a la absorción de vitaminas liposolubles, como las vitaminas A, D y E.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de KAYFANDA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

No se sabe si odevixibat puede pasar a la leche materna y afectar al bebé. Su médico la ayudará a decidir si es mejor interrumpir la lactancia o evitar el tratamiento con odevixibat, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el de odevixibat para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de KAYFANDA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo tomar KAYFANDA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatopatía progresiva con reducción del flujo biliar.

Cuánto KAYFANDA debe tomar

- La dosis de odeixibat depende de su peso. Su médico calculará la cantidad adecuada y la concentración de las cápsulas que debe tomar.
- La dosis recomendada es de 120 microgramos de odeixibat por kilogramo de peso corporal una vez al día (hasta un máximo de 7 200 microgramos una vez al día). Su médico le puede recomendar reducir la dosis a 40 microgramos de odeixibat por kilogramo de peso corporal una vez al día si presenta diarrea que dura ≥ 3 días, si se considera intensa, o si requiere hidratación IV.

Si el medicamento no mejora su enfermedad después de 6 meses de tratamiento diario continuo, su médico le recomendará un tratamiento alternativo.

Cómo usar KAYFANDA

Tome las cápsulas una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Todas las cápsulas se pueden tragar enteras con un vaso de agua o bien abrirse y espolvorear su contenido sobre algún alimento o en un líquido adecuado para la edad (por ejemplo, leche materna, leche artificial o agua).

Las cápsulas más grandes, de 200 y 600 microgramo, están diseñadas para abrirse y espolvorear el contenido sobre algún alimento o en un líquido adecuado para la edad, pero se pueden tragar enteras.

Las cápsulas más pequeñas, de 400 y 1 200 microgramo, están diseñadas para tragarse enteras, pero se pueden abrir y espolvorear el contenido sobre algún alimento o en un líquido adecuado para la edad.

Encontrará instrucciones detalladas acerca de cómo abrir las cápsulas y espolvorear el contenido sobre algún alimento o en un líquido al final de este prospecto.

Si toma más KAYFANDA del que debe

Informe a su médico si cree que ha tomado demasiado KAYFANDA.

Los posibles síntomas de una sobredosis son diarrea y problemas de estómago e intestino.

Si olvidó tomar KAYFANDA

Si olvidó tomar KAYFANDA, tome la dosis olvidada tan pronto como sea posible, pero no tome más de una dosis al día.

Si interrumpe el tratamiento con KAYFANDA

No deje de tomar KAYFANDA sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden aparecer con las siguientes frecuencias:

muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea

frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor abdominal (en la barriga)
- vómitos
- niveles aumentados de enzimas hepáticas, medidos en los análisis de sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KAYFANDA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KAYFANDA

- El principio activo es odevixibat.
Cada cápsula dura de KAYFANDA 200 microgramos contiene 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).
Cada cápsula dura de KAYFANDA 400 microgramos contiene 400 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).
Cada cápsula dura de KAYFANDA 600 microgramos contiene 600 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).
Cada cápsula dura de KAYFANDA 1 200 microgramos contiene 1 200 microgramos de odevixibat (como sesquihidrato).

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina, hipromelosa

Cubierta de la cápsula

KAYFANDA 200 microgramos y 600 microgramos cápsulas duras

Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172)

KAYFANDA 400 microgramos y 1 200 microgramos cápsulas duras

Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca, propilenglicol, óxido de hierro negro (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

KAYFANDA 200 microgramos cápsulas duras:

Cápsula de tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapa opaca de color marfil y cuerpo opaco de color blanco; con la inscripción «A200» en tinta negra.

KAYFANDA 400 microgramos cápsulas duras:

Cápsula de tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapa opaca de color naranja y cuerpo opaco de color blanco; con la inscripción «A400» en tinta negra.

KAYFANDA 600 microgramos cápsulas duras:

Cápsula de tamaño 0 (21,7 mm × 7,64 mm) con tapa y cuerpo opacos de color marfil; con la inscripción «A600» en tinta negra.

KAYFANDA 1 200 microgramos cápsulas duras:

Cápsula de tamaño 3 (15,9 mm × 5,82 mm) con tapa y cuerpo opacos de color naranja; con la inscripción «A1200» en tinta negra.

Las cápsulas duras de KAYFANDA se acondicionan en un frasco de plástico (frasco de polietileno de alta densidad (HDPE)) con cierre de polipropileno, con precinto de seguridad y a prueba de niños.

Tamaño del envase: 30 cápsulas duras.

Titular de la autorización de comercialización

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francia

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Reino Unido (Irlanda del Norte)

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

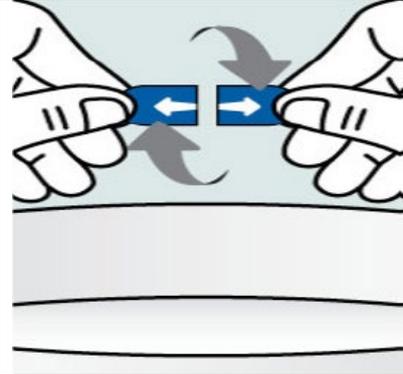
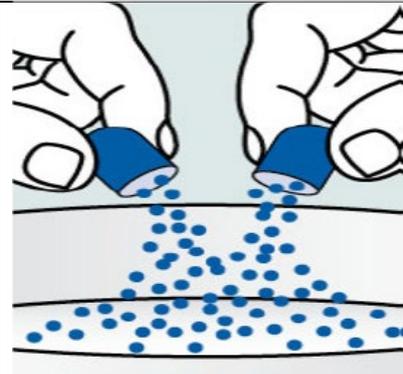
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones

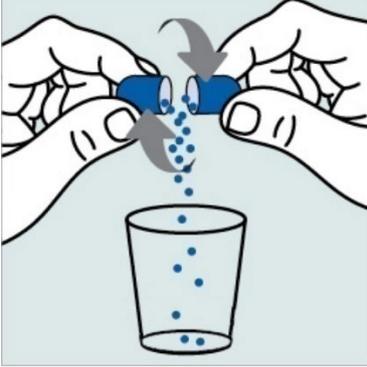
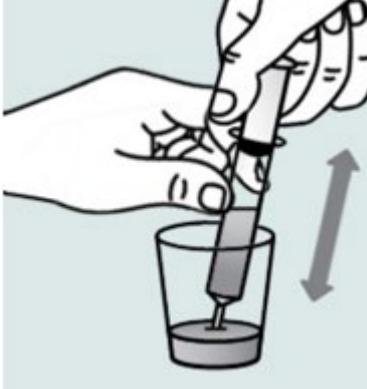
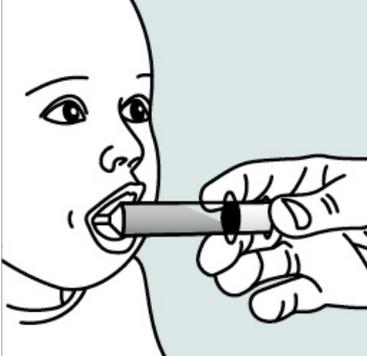
Instrucciones para abrir las cápsulas y espolvorear el contenido sobre algún alimento

Paso 1. Ponga una pequeña cantidad de un alimento blando en un tazón (2 cucharadas/30 ml de yogur, compota de manzana, puré de plátano o zanahoria, pudín de chocolate, pudín de arroz o copos de avena). El alimento debe estar a temperatura ambiente o más fría.

	<p>Paso 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sujete la cápsula horizontalmente por ambos extremos y gire en direcciones opuestas.
	<p>Paso 3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sepárelos para vaciar el contenido en el tazón que contiene el alimento blando.• Golpee suavemente la cápsula para asegurarse de que salgan todos los gránulos.• Repita el paso anterior si se necesita más de una cápsula para la dosis.
	<p>Paso 4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mezcle suavemente el contenido de la cápsula con el alimento blando.
<ul style="list-style-type: none">• Tome la dosis completa inmediatamente después de mezclarla. No guarde la mezcla para usarla más tarde.• Beba un vaso de agua después de la dosis.• Tire las cubiertas de las cápsulas vacías.	

Instrucciones para abrir las cápsulas y espolvorear el contenido en un líquido adecuado para la edad

Póngase en contacto con su farmacia si no tiene una jeringa oral adecuada para administrar el medicamento en casa.

	<p>Paso 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sujete la cápsula horizontalmente por ambos extremos y gire en direcciones opuestas.• Sepárelos para vaciar el contenido en una taza pequeña o un vaso. Los gránulos no pasarán a través de la abertura de los biberones o tazas para bebés.• Golpee suavemente la cápsula para asegurarse de que salgan todos los gránulos. Repita este paso si se necesita más de una cápsula para la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Añada 1 cucharadita (5 ml) de un líquido adecuado para la edad (por ejemplo, leche materna, leche artificial o agua).• Deje que los gránulos se asienten en el líquido durante 5 minutos aproximadamente para permitir que se humedezcan completamente (los gránulos no se disolverán en líquidos).
	<p>Paso 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Después de 5 minutos, introduzca completamente la punta de la jeringa oral en el vaso de mezcla.• Tire hacia arriba del émbolo de la jeringa lentamente para extraer la mezcla de líquido y gránulos a la jeringa. Presione suavemente el émbolo hacia abajo de nuevo para devolver la mezcla de líquido y gránulos al vaso de mezcla. Repita este proceso dos o tres veces para garantizar la mezcla completa de los gránulos en el líquido.
	<p>Paso 3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Extraiga todo el contenido a la jeringa oral tirando del émbolo hasta el extremo de la jeringa.
	<p>Paso 4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Coloque la punta de la jeringa oral en la parte frontal de la boca del niño entre la lengua y el lateral de la boca y, a continuación, presione suavemente el émbolo hacia abajo para administrar un chorro de la mezcla de líquido y gránulos entre la lengua y el lateral de la boca del niño. No administre un chorro de la mezcla de líquido y gránulos en la parte posterior de la garganta del niño, ya que esto podría causar arcadas o atragantamiento.
<ul style="list-style-type: none">• Si quedan restos de la mezcla de líquido y gránulos en el vaso de mezcla, repita los pasos 3 y 4 hasta que se haya administrado la dosis completa.• Administre la dosis completa justo después de mezclarla. No conserve la mezcla de líquido y gránulos para un uso futuro.• Dé al niño leche materna, leche artificial u otro líquido adecuado para la edad para que lo beba después de la dosis.• Tire las cubiertas de las cápsulas vacías.	

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.