

**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

Bylvay 200 microgramos cápsulas duras  
Bylvay 400 microgramos cápsulas duras  
Bylvay 600 microgramos cápsulas duras  
Bylvay 1 200 microgramos cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Bylvay 200 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 200 microgramos de odevixibat

### Bylvay 400 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 400 microgramos de odevixibat

### Bylvay 600 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 600 microgramos de odevixibat

### Bylvay 1 200 µg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene odevixibat sesquihidrato equivalente a 1 200 microgramos de odevixibat

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

### Bylvay 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.

### Bylvay 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.

### Bylvay 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.

### Bylvay 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

Bylvay está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores (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 de la CIFP.

#### Posología

La dosis recomendada de odevixibat es de 40 µg/kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana. Odevixibat puede tomarse con o sin alimentos.

La tabla 1 muestra la concentración y el número de cápsulas que deben administrarse diariamente en función del peso corporal hasta una dosis aproximada de 40 µg/kg/día.

**Tabla 1. Número de cápsulas de Bylvay necesarias para alcanzar la dosis nominal de 40 µg/kg/día**

Peso corporal (kg)	Número de cápsulas de 200 µg		Número de cápsulas de 400 µg
Entre 4 y < 7,5	<b>1</b>	o	N/D
Entre 7,5 y < 12,5	<b>2</b>	o	1
Entre 12,5 y < 17,5	<b>3</b>	o	N/D
Entre 17,5 y < 25,5	<b>4</b>	o	2
Entre 25,5 y < 35,5	<b>6</b>	o	<b>3</b>
Entre 35,5 y < 45,5	<b>8</b>	o	<b>4</b>
Entre 45,5 y < 55,5	<b>10</b>	o	<b>5</b>
≥ 55,5	<b>12</b>	o	<b>6</b>

Se recomienda la concentración/número de cápsulas en **negrita** basándose en la facilidad de administración prevista.

#### *Aumento gradual de la dosis*

En algunos pacientes puede producirse gradualmente una mejoría del prurito y una reducción de las concentraciones séricas de ácidos biliares después de iniciar el tratamiento con odevixibat. Si no se ha alcanzado una respuesta clínica adecuada después de 3 meses de tratamiento continuo, la dosis puede aumentarse a 120 µg/kg/día (ver sección 4.4.).

La tabla 2 muestra la concentración y el número de cápsulas que deben administrarse 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 2. Número de cápsulas de Bylvay necesarias para alcanzar la dosis nominal de 120 µg/kg/día**

Peso corporal (kg)	Número de cápsulas de 600 µg		Número de cápsulas de 1 200 µg
Entre 4 y < 7,5	<b>1</b>	o	N/D
Entre 7,5 y < 12,5	<b>2</b>	o	1
Entre 12,5 y < 17,5	<b>3</b>	o	N/D
Entre 17,5 y < 25,5	<b>4</b>	o	2
Entre 25,5 y < 35,5	<b>6</b>	o	<b>3</b>
Entre 35,5 y < 45,5	<b>8</b>	o	<b>4</b>
Entre 45,5 y < 55,5	<b>10</b>	o	<b>5</b>

$\geq 55,5$	12	o	6
-------------	----	---	---

Se recomienda la concentración/número de cápsulas en negrita basándose en la facilidad de administración prevista.

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 odevixibat.

#### *Dosis olvidadas*

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 5.1 y 5.2). Odevixibat no se ha estudiado suficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a la mínima absorción, no se requiere ajuste de dosis, sin embargo, puede estar justificada una monitorización adicional de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre odevixibat (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Bylvay 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 tragarse 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:

- 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 fría.
- 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 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 2 o 3 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.
- Coloque la punta de la jeringa en la parte delantera de la boca del niño, entre la lengua y el lateral de la boca, y luego empuje suavemente el émbolo hacia abajo para rociar la mezcla de líquido/gránulo entre la lengua del niño y el lateral de la boca. No rocíe el líquido/gránulo en la parte posterior de la garganta del niño porque esto podría causar arcadas o asfixia.
- Si queda algún resto de mezcla de líquido/gránulo en el vaso mezclador, repita el paso anterior hasta que se haya administrado toda la dosis. No guardar la mezcla para usarla más tarde.
- Después de la dosis, dé leche materna, preparado para lactantes u otro líquido apropiado para la edad.
- Desechar todas 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. Por este motivo, los pacientes con CIFT2 que presenten una ausencia completa o una falta de función de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP; es decir, los pacientes con el subtipo BSEP3 de CIFT2) no responderán al odevixibat.

Los datos clínicos disponibles sobre odevixibat en los subtipos de CIFT2 distintos de 1 y 2 son escasos.

#### 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). En caso de diarrea persistente, puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento.

#### Monitorización hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas y de los niveles de bilirrubina en pacientes tratados con odevixibat. Se recomienda la evaluación de las pruebas de función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con odevixibat, y mantener monitorización según la práctica clínica habitual. Para los pacientes con elevaciones en las pruebas de función hepática y con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), se debe considerar una monitorización más frecuente.

#### 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 deficiencia de FSV, debe prescribirse una terapia suplementaria.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### 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 P450

*In vitro*, odevixibat no indujo 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.

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

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.

En los ensayos clínicos, se observaron niveles reducidos de vitaminas liposolubles en algunos pacientes tratados con odevixibat. Se deben controlar los niveles de las vitaminas liposolubles (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos. 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 fue la diarrea (32,2%).

Otras reacciones adversas notificadas fueron aumentos de leves a moderados en bilirrubina en sangre (24,8%), ALT (14%) y AST (9,1%), vómitos (16,5%), dolor de estómago (11,6%) y descensos en los niveles de vitaminas D (13,5%) y E (5%).

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla enumera las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos en pacientes con CIFP de entre 4 meses y 25 años de edad (mediana de 3 años y 7 meses).

Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas, 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 en pacientes con CIFP**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	diarrea <sup>a</sup> , vómitos dolor abdominal <sup>b</sup> ,
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de bilirrubina en sangre, ALT elevada
	Frecuentes	hepatomegalia AST elevada
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	deficiencia de vitamina D
	Frecuentes	deficiencia de vitamina E

<sup>a</sup>Basado en la frecuencia combinada de diarrea, diarrea hemorrágica y heces blandas

<sup>b</sup>Incluye dolor en la parte superior e inferior del abdomen.

ALT= alanina aminotransferasa

AST= aspartato aminotransferasa

## Descripción de determinadas reacciones adversas

### *Reacciones adversas gastrointestinales*

En los ensayos clínicos la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente. Las reacciones adversas de diarrea, diarrea hemorrágica y heces blandas fueron de corta duración y la mayoría de los episodios tuvieron una duración  $\leq 5$  días; La mayoría de los casos de diarrea fueron de intensidad leve o moderada y no graves. Se notificaron reducciones de dosis, interrupción temporal del tratamiento y discontinuaciones, con pocos pacientes requiriendo hidratación oral o intravenosa a causa de la diarrea (ver sección 4.4).

Otros trastornos gastrointestinales notificados con frecuencia fueron vómitos y dolor abdominal (incluido dolor abdominal superior e inferior), todos ellos no graves, de leves a moderados y que en general no requirieron adaptación de la dosis.

### *Trastornos hepatobiliares*

Las reacciones adversas hepáticas más frecuentes fueron aumentos en sangre de bilirrubina, AST y ALT. La mayoría de ellas fueron de gravedad leve a moderada. Se han observado interrupciones del tratamiento debidas a elevaciones en las pruebas de función hepática en pacientes con CIFP tratados con odevixibat. La mayoría de las alteraciones en los valores de ALT, AST y bilirrubina también se consideraron relacionadas con la enfermedad subyacente, así como con enfermedades víricas o infecciosas concomitantes intermitentes, que son comunes a la edad de los pacientes, por lo que se recomienda la monitorización de las pruebas de función hepática (ver sección 4.4).

### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Debido a la disminución de la liberación de ácidos biliares en el intestino y a la malabsorción, los pacientes con CIFP presentan riesgo de deficiencia de vitaminas liposolubles (ver sección 4.4). Se observaron reducciones en los niveles de vitaminas durante el tratamiento a largo plazo con odevixibat; la mayoría de estos pacientes respondieron a una suplementación vitamínica adecuada. Estos acontecimientos fueron de intensidad leve y no condujeron a la interrupción del tratamiento con odevixibat.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 y efectos gastrointestinales.

La dosis máxima administrada a sujetos 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).

### Efectos farmacodinámicos

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 sistémica.

### Eficacia clínica

La eficacia de Bylvay en pacientes con CIFP se evaluó en dos ensayos de fase 3 y en un estudio de fase 2 de búsqueda de dosis (A4250-003) en pacientes pediátricos con enfermedad hepática colestásica, incluida la CIFP. El estudio A4250-005 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, realizado en 62 pacientes con un diagnóstico confirmado de CIFP de tipo 1 o 2. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1:1 para recibir un placebo o 40 o 120 µg/kg/día de odevixibat y se les estratificó según el tipo de CIFP (1 o 2) y la edad (de 6 meses a 5 años, de 6 a 12 años y de 13 a ≤ 18 años). Se excluyó a los pacientes con variaciones patológicas del gen ABCB11 que predicen la ausencia completa de la proteína BSEP y a aquellos con valores de ALT > 10 veces el LSN o bilirrubina > 10 veces el LSN. El 13 % de los pacientes se había sometido a una intervención quirúrgica de derivación biliar previa. Los pacientes que completaron el estudio A4250-005 pudieron participar en el estudio A4250-008, un ensayo de extensión abierto de 72 semanas. En total, se incluyeron 116 pacientes en el estudio A4250-008, incluyendo 37 pacientes que recibieron odevixibat en el estudio A4250-005 y 79 pacientes que no habían sido tratados. Los resultados se analizaron para el estudio A4250-005 y se agruparon para los estudios A4250-005 y A4250-008, lo que representa 96 semanas de tratamiento para los pacientes que completaron el tratamiento con odevixibat en ambos ensayos. La variable primaria de los estudios A4250-005 y A4250-008 fue la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 70 % de las concentraciones séricas de ácidos biliares en ayunas o que alcanzaron una concentración ≤70 µmol/l en la semana 24.

La proporción de evaluaciones positivas del prurito a nivel del paciente durante el período de tratamiento de 24 semanas, basadas en un instrumento de resultados comunicados por el observador (ObsRO), fue una variable secundaria. Una evaluación positiva del prurito consistía en una puntuación ≤1 o una mejoría de al menos 1 punto con respecto al valor basal. Las evaluaciones del prurito se realizaron por la mañana y por la noche utilizando una escala de 5 puntos (0-4). Otros criterios de valoración secundarios fueron las variaciones entre el momento basal y el final del tratamiento del crecimiento, los parámetros del sueño (según los ObsRO) y la ALT.

La mediana (intervalo) de edad de los pacientes en el estudio A4250-005 era de 3,2 (de 0,5 a 15,9) años; el 50 % eran varones y el 84 % eran de raza blanca. El 27 % de los pacientes tenía CIFP de tipo 1 y el 73 %, CIFP de tipo 2. En el momento basal, el 81 % de los pacientes recibían tratamiento con UDCA, el 66 % con rifampicina y el 89 % con UDCA o rifampicina. La insuficiencia hepática basal, según la clasificación de Child-Pugh, era leve en el 66 % y moderada en el 34 % de los pacientes. La FGe media (DE) basal era de 164 (30,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Las concentraciones medias (DE) basales de ALT, AST y bilirrubina eran de 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l y 3,2 (3,57) mg/dl, respectivamente. La puntuación media (DE) del prurito basal (intervalo: 0-4) y los niveles séricos de ácidos biliares eran similares en los pacientes tratados con odevixibat (2,9 [0,089] y 252,1 [103,0] µmol/l, respectivamente) y los tratados con placebo (3,0 [0,143] y 247,5 [101,1] µmol/l, respectivamente). Las características demográficas y basales de la población combinada de fase 3 coincidieron en general con las de la población del estudio A4250-005. Treinta y seis (30%) de los pacientes tenían CIFP tipo 1, 70 (58%) tenían CIFP tipo 2, 7 (6%) tenían CIFP tipo 3, 4 (3%) tenían la forma episódica de CIFP, y 2 (2%) tenían CIFP tipo 4 y CIFP tipo 6 cada uno.

En la tabla 4 se presentan los resultados de la comparación de los principales resultados de eficacia del Ensayo 1 entre odevixibat y el placebo. Los datos correspondientes al período de tratamiento de 24 semanas se representan gráficamente en la figura 1 (ácidos biliares séricos) y la figura 2 (puntuaciones del rascado).

**Tabla 4. Comparación de los principales resultados de eficacia de odevixibat frente al placebo durante el período de tratamiento de 24 semanas en pacientes con CIFP en el estudio A4250-005**

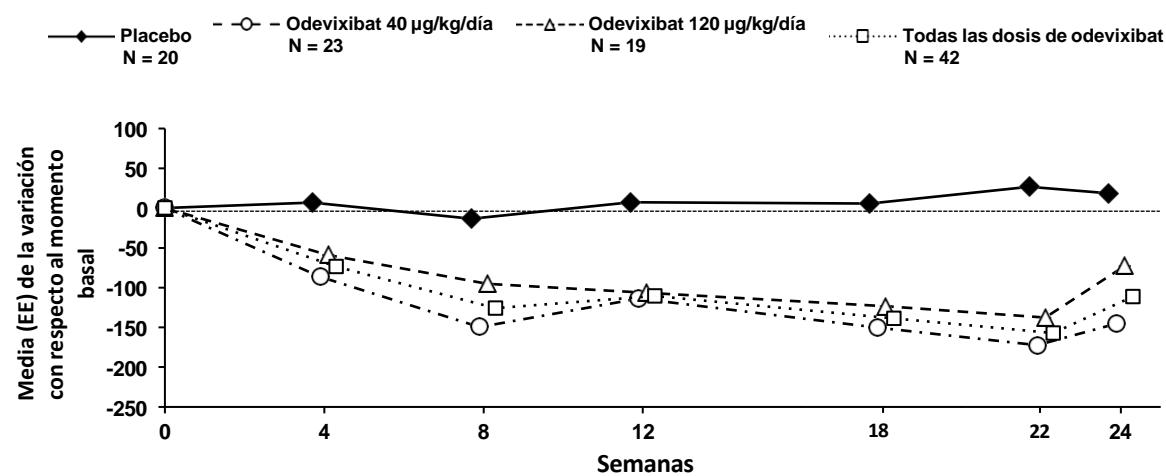
Variable de la eficacia	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/día (N=23)	120 µg/kg/día (N=19)	Total (N=42)
<b>Proporción de pacientes con reducción de los ácidos biliares séricos al final del tratamiento (respondedores<sup>a</sup>)</b>				
n ( %) (IC del 95 %)	0 (0,00, 16,84)	10 (43,5) (23,19, 65,51)	4 (21,1) (6,05, 45,57)	14 (33,3) (19,57, 49,55)
Diferencia en la proporción frente al placebo (IC del 95 %)		0,44 (0,22, 0,66)	0,21 (0,02, 0,46)	0,33 (0,09, 0,50)
Valor de p unilateral <sup>b</sup>		0,0015	0,0174	0,0015
<b>Proporción de evaluaciones positivas del prurito durante el período de tratamiento</b>				
Proporción	28,74	58,31	47,69	53,51
Diferencia en la proporción (EE) frente al placebo (IC del 95 %) <sup>b</sup>		28,23 (9,18) (9,83, 46,64)	21,71 (9,89) (1,87, 41,54)	24,97 (8,24) (8,45, 41,49)

<sup>a</sup> Los respondedores se definieron como una reducción de al menos el 70% de la concentración sérica de ácidos biliares con respecto al valor basal o por alcanzar un nivel  $\leq 70 \text{ } \mu\text{mol/l}$ .

<sup>b</sup> Basado en la prueba de Cochran Mantel Haenszel estratificada según el tipo de CIFP. Los valores de p de los grupos de dosis se ajustan por multiplicidad.

<sup>c</sup> Basado en las medias de mínimos cuadrados de un modelo de análisis de la covarianza con las puntuaciones basales de prurito diurno y nocturno como covariables y el grupo de tratamiento y los factores de estratificación (tipo de CIFP y categoría de edad) como efectos fijos.

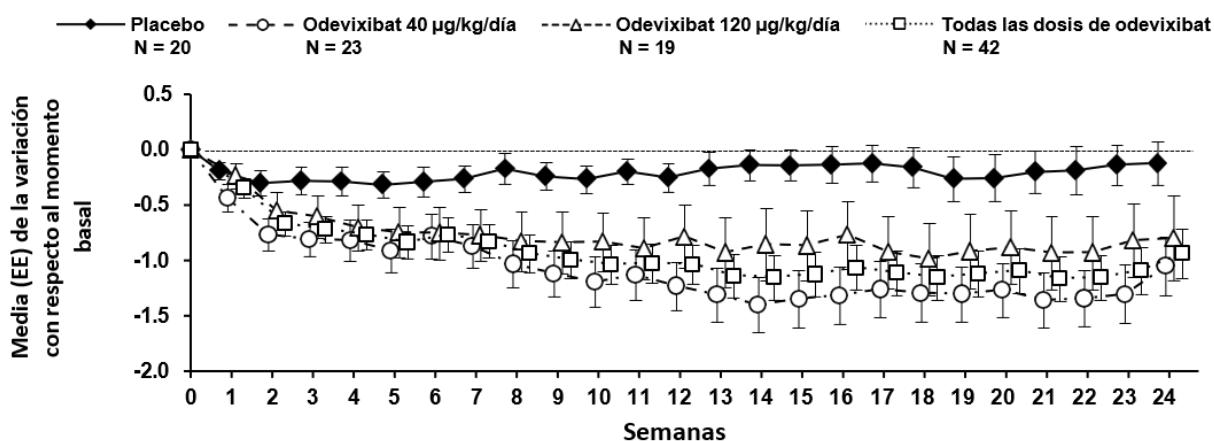
**Figura 1. Variación media ( $\pm$ EE) con respecto al momento basal de la concentración sérica de ácidos biliares ( $\mu\text{mol/l}$ ) a lo largo del tiempo**



**Número de pacientes**

	0	4	8	12	18	22	24
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 µg/kg/día	23	21	21	20	15	14	17
120 µg/kg/día	19	19	16	16	11	11	15
Todas las dosis	42	40	37	36	26	25	32

**Figura 2. Variación media ( $\pm$  EE) con respecto al momento basal de la puntuación de intensidad del prurito (rascado) a lo largo del tiempo**



**Número de pacientes**

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	16	15	15	15	13	12
40 µg/kg/día	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	17
120 µg/kg/día	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Todas las dosis	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	35	35	35	36	35	35	35	35	34	31

En consonancia con los resultados de reducción del prurito (rascado), odevixibat redujo el porcentaje de días que el paciente precisó medidas de alivio; además, los pacientes precisaron con menor frecuencia ayuda para conciliar el sueño y necesitaron dormir con un cuidador menos días. El tratamiento con odevixibat también mejoró los resultados de las pruebas de función hepática con respecto al momento basal (Tabla 5). También se presenta el efecto de odevixibat en los parámetros de crecimiento durante 24 semanas.

**Tabla 5. Comparación de los resultados de eficacia relativos al crecimiento y los parámetros de bioquímica hepática con odevixibat frente al placebo durante el período de tratamiento de 24 semanas en pacientes con CIPF en el estudio A4250-005**

Variable de la eficacia	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/día (N=23)	120 µg/kg/día (N=19)	Total (N=42)
<b>Alanina aminotransferasa (U/l) (media [EE])</b>				
Basal	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Variación hasta la semana 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Diferencia media frente al placebo (IC del 95 %) <sup>a</sup>		-14,8 (16,63) (-48,3, 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6, 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1, 15,4)
<b>Aspartato aminotransferasa (U/l) (media [EE])</b>				
Basal	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Variación hasta la semana 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
<b>Bilirrubina total (µmol/l) (media [EE])</b>				
Basal	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Variación hasta la semana 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
<b>Puntuaciones z de la estatura (media [EE])</b>				
Basal	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Variación hasta la semana 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)

Diferencia media frente al placebo (IC del 95 %) <sup>a</sup>		0,32 (0,16) (0,00, 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18, 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05, 0,53)
<b>Puntuaciones z del peso (media [EE])</b>				
Basal	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Variación hasta la semana 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Diferencia media frente al placebo (IC del 95 %) <sup>a</sup>		0,28 (0,14) (-0,01, 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22, 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08, 0,44)

<sup>a</sup>Basado en medias de mínimos cuadrados de un modelo mixto para mediciones repetidas (MMRM) con el valor basal como covariable y el grupo de tratamiento, la visita, la interacción entre tratamiento y visita, la interacción entre tratamiento y valor basal y los factores de estratificación (tipo de CIFP y categoría de edad) como efectos fijos.

En el análisis agrupado de fase 3, la mediana de la duración de la exposición en los 121 pacientes que recibieron al menos una dosis de odevixibat fue de 102,0 semanas. Ochenta y siete (72%) de los 121 pacientes recibieron ≥72 semanas de tratamiento con odevixibat.

En la semana 24, el 36% de los pacientes fueron respondedores de ácidos biliares séricos (N=112); este efecto se mantuvo en la semana 72, cuando el 44% eran respondedores de ácidos biliares séricos (N=85). Las puntuaciones de prurito mejoraron de forma consistente en un 63,5% en la semana 24 (N=102) y en un 72,3%, en la semana 72 (N=76).

La tasa de pacientes con CIFP1 que eran respondedores de ácidos biliares séricos en la semana 72 fue del 25% (7 de 28 pacientes), del 49% (22 de 45) para la CIFP2 y del 67% (8 de 12) para los pacientes con otros tipos de CIFP. Las evaluaciones positivas del prurito a nivel de paciente a lo largo de 72 semanas fueron similares en los pacientes con CIFP1 (n=24) y CIFP2 (n=43), con tasas de respuesta del 69% y el 70%, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con otros tipos de CIFP (CIFP3, CIFP4, CIFP6 y CIFP episódica, n=9), el 91% fueron respondedores.

Los cambios medios (DE) desde el inicio en la semana 72 en ALT, AST y bilirrubina total en el grupo combinado de fase 3 fueron -25,88 (119,18) U/l (n=78), -9,38 (69,279) U/l (N=79) y -25,65 (120,708) µmol/l (1,50 mg/dL) (n=79), respectivamente. Los resultados de la GGT fueron variables. Se observó una mejora consistente y sustancial del crecimiento durante el tratamiento a largo plazo con odevixibat. Las puntuaciones z medias de altura y peso mejoraron hasta -1,26 y -0,75 en la semana 72, respectivamente, lo que representa cambios medios (DE) de 0,44 (0,705) (n=76) y 0,42 (0,762) (n=77), respectivamente.

### 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 ( $C_{\text{máx}}$ ) se alcanza al cabo de 1 a 5 horas. Los valores simulados de  $C_{\text{máx}}$  en una población de pacientes pediátricos con CIFP con las dosis de 40 y 120 µg/kg/día fueron de 0,211 y 0,623 ng/ml, respectivamente, y los valores de AUC fueron de 2,26 y 5,99 ng × h/ml, respectivamente. Se produce una acumulación mínima 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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{0-24}$ , respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Teniendo en cuenta que no existe relación FC/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. Los volúmenes de distribución aparente (V/F) ajustados en función del peso corporal medio en pacientes pediátricos con las pautas posológicas de 40 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  son de 40,3 y 43,7  $\text{l}/\text{kg}$ , respectivamente.

#### Biotransformación

Odevixibat se metaboliza mínimamente en el ser humano.

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de 3 000  $\mu\text{g}$  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 total aparente  $CL/F$  normalizado en función del peso corporal medio en pacientes pediátricos con las pautas posológicas de 40 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  es de 26,4 y 23,0  $\text{l}/\text{kg}/\text{h}$ , respectivamente, mientras que la semivida media es de alrededor de 2,5 horas.

## Linealidad/No linealidad

La  $C_{\text{máx}}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y los parámetros farmacodinámicos C4 y FGF19.

## Poblaciones especiales

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

### *Insuficiencia hepática*

La mayoría de los pacientes con CIFP presentaron algún grado de insuficiencia hepática a causa de la enfermedad. El metabolismo hepático de odevixibat no es un componente importante de su eliminación. El análisis de los datos de un estudio controlado con placebo en pacientes con CIFP de tipos 1 y 2 no demostró un efecto clínicamente importante de la insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) en la farmacocinética de odevixibat. Aunque los valores de CL/F ajustados por el peso corporal fueron menores y los valores de V/F ajustados por el peso corporal fueron mayores en los pacientes pediátricos con CIFP de clase B de Child-Pugh que en los sujetos sanos, el perfil de seguridad fue equiparable entre los grupos de pacientes. No se ha estudiado a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

### *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), transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), transportador de cationes orgánicos (OCT2), transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE1 o MATE2-K).

Odevixibat no es un sustrato de la BCRP.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas no observadas en ensayos 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  $\geq 2,3$  de la exposición clínica prevista (basado en el  $AUC_{0-24}$  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 1,1 veces la dosis prevista).

A partir del múltiplo de exposición de 1,1 veces la exposición clínica humana (basado en el AUC<sub>0-24</sub> 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 embrionario o desarrollo prenatal/postnatal en ratas a la exposición múltiple de 133 veces la exposición clínica prevista (basada en el AUC<sub>0-24</sub> 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 Ph.Eur.

#### Cubierta de la cápsula

*Bylvay 200 µg y 600 µg cápsulas duras*  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

*Bylvay 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

4 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/001

EU/1/21/1566/002

EU/1/21/1566/003

EU/1/21/1566/004

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

Fecha de la primera autorización: 16 de julio de 2021

### **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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, 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:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>A fin de investigar si el tratamiento con odevixibat retrasa la derivación biliar quirúrgica o el trasplante hepático, junto con una comparación emparejada con pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) no tratados, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio basado en los datos de un registro de enfermedad de pacientes de 6 meses o más con CIFP según un protocolo acordado.</p>	<p>Se presentarán informes intermedios anuales junto con las reevaluaciones anuales.</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE 200 MICROGRAMOS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bylvay 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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/001

**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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bylvay 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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/002

**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 MICROGRAMOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bylvay 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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/003

**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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Bylvay 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**

Bylvay 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1566/004

**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**

**Bylvay 200 microgramos cápsulas duras**  
**Bylvay 400 microgramos cápsulas duras**  
**Bylvay 600 microgramos cápsulas duras**  
**Bylvay 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 Bylvay y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bylvay
3. Cómo tomar Bylvay
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bylvay
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Bylvay y para qué se utiliza**

Bylvay contiene el principio activo odevixibat. Odevixibat es un fármaco que aumenta la eliminación del organismo de unas sustancias llamadas ácidos biliares. Los ácidos biliares son componentes del líquido digestivo denominado bilis, que es producido por el hígado y secretado al intestino. Odevixibat bloquea el mecanismo que normalmente los reabsorbe del intestino después de haber hecho su trabajo. De este modo se pueden eliminar del cuerpo a través de las heces.

Bylvay se utiliza para tratar la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses o más. La CIFP es una enfermedad hepática causada por la acumulación de ácidos biliares (colestasis) que empeora con el tiempo y que se acompaña a menudo de fuertes picores.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bylvay**

#### **No tome Bylvay**

- 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 Bylvay:

- si se le ha diagnosticado una ausencia completa o una falta de función de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares;
- si presenta disfunción hepática grave;

- si presenta una reducción de la motilidad estomacal o intestinal o una reducción de la circulación de ácidos biliares entre el hígado, la bilis y el intestino delgado debido a medicamentos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades distintas de la CIPP, ya que en estos casos puede disminuir el efecto del odevixibat.

Consulte a su médico si presenta diarrea mientras toma Bylvay. Se recomienda beber suficiente líquido a los pacientes con diarrea para evitar la deshidratación.

Durante el tratamiento con Bylvay se pueden observar niveles elevados de enzimas hepáticas en las pruebas de función hepática. Antes de empezar a tomar Bylvay, su médico medirá su función hepática para comprobar el funcionamiento de su hígado. Su médico realizará controles regulares para monitorizar su 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 Bylvay en bebés menores de 6 meses, ya que no se sabe si el medicamento es seguro y eficaz en este grupo de edad.

## **Uso de Bylvay con otros medicamentos**

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, y de algunos medicamentos.

## **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 utilizar Bylvay 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 Bylvay, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el de Bylvay para la madre.

## **Conducción y uso de máquinas**

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

## **3. Cómo tomar Bylvay**

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.

La dosis de Bylvay depende de su peso. Su médico calculará el número correcto de cápsulas que debe tomar y su concentración.

## **La dosis recomendada es**

- 40 microgramos de odevixibat por kilogramo de peso corporal una vez al día
- Si el medicamento no funciona suficientemente bien después de 3 meses, su médico puede aumentar la dosis a 120 microgramos de odevixibat por kilogramo de peso corporal (hasta un máximo de 7 200 microgramos una vez al día).

No se recomiendan dosis diferentes en adultos.

### **Modo de empleo**

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

### **Si toma más Bylvay del que debe**

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

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

### **Si olvidó tomar Bylvay**

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con Bylvay**

No deje de tomar Bylvay 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 sufren.

Los efectos adversos pueden aparecer con las siguientes frecuencias:

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

- diarrea, incluida diarrea con heces sanguinolentas, heces blandas
- vómitos
- dolor abdominal (de barriga)

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- aumento de tamaño del hígado

### **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 Bylvay

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 Bylvay

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

*Bylvay 200 microgramos y 600 microgramos cápsulas duras*

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Bylvay 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

Bylvay 200 microgramos cápsulas duras:

Cápsulas 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.

Bylvay 400 microgramos cápsulas duras:

Cápsulas 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.

Bylvay 600 microgramos cápsulas duras:

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

Bylvay 1 200 microgramos cápsulas duras:

Cápsulas 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 Bylvay se acondicionan en un frasco de plástico 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  
70 rue Balard  
75015 París  
Francia

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

**Italia**  
Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

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

**Latvija**  
Ipsen Pharma representative office  
Tel: + 371 67622233

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

**Lietuva**  
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel: +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**  
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**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 Movonpróσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 984 3324

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

**France**  
Ipsen Pharma  
Tél: +33 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

**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>.

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

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

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

**Polksa**  
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

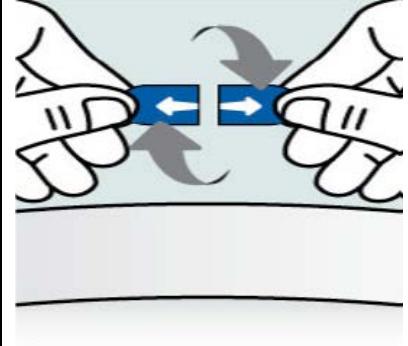
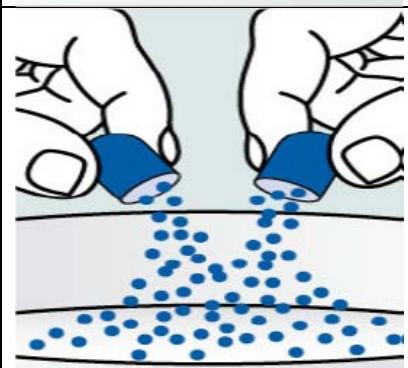
**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

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

## Instrucciones

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

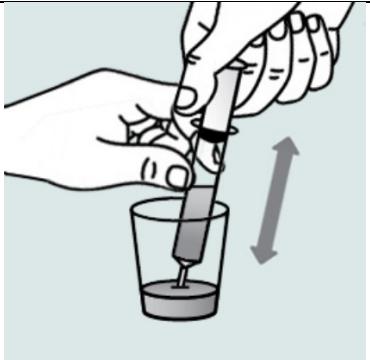
Paso 1. Ponga una pequeña cantidad de un alimento blando en un tazón (2 cucharadas/30 ml de yogur, compota de manzana, puré de plátano o zanahoria, pudín de chocolate, pudín de arroz o copos de avena). El alimento debe estar a temperatura ambiente o más fría.

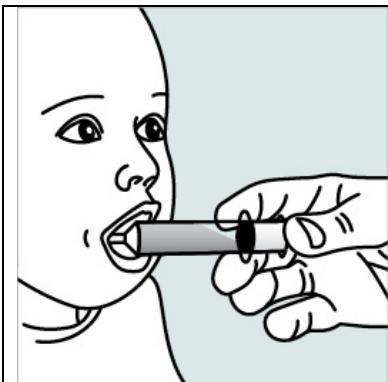
	<p>Paso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sujete la cápsula horizontalmente por ambos extremos y gire en direcciones opuestas.</li></ul>
	<p>Paso 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepárelos para vaciar el contenido en el tazón que contiene el alimento blando.</li><li>• Golpee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

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

No administre el medicamento a través de un biberón o de un vasito para bebés, ya que los gránulos no atravesarán la abertura. Los gránulos no se disolverán en los líquidos.

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"><li>• Sujete la cápsula horizontalmente por ambos extremos y gire en direcciones opuestas.</li><li>• Sepárelas para vaciar el contenido en una taza pequeña o un vaso. 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.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Añada 1 cucharadita (5 ml) de un líquido adecuado para la edad (por ejemplo, leche materna, leche artificial o agua).</li><li>• Deje que los gránulos se asienten en el líquido durante 5 minutos aproximadamente para permitir que se humedezcan completamente (los gránulos no se disolverán).</li></ul>
	<p>Paso 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Después de 5 minutos, introduzca completamente la punta de la jeringa oral en el vaso de mezcla.</li><li>• 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 2 o 3 veces para garantizar la mezcla completa de los gránulos en el líquido.</li></ul>
	<p>Paso 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Extraiga todo el contenido a la jeringa oral tirando del émbolo hasta el extremo de la jeringa.</li></ul>



Paso 4:

- 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.

- 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 guarde la mezcla de líquido y gránulos para usarla más tarde.
- 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.