

BYLVAY[®]

odevixibate

cápsulas duras

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

BYLVAY[®] **odevixibate**

APRESENTAÇÕES

Bylvay[®] 200 microgramas cápsulas duras

Bylvay[®] 400 microgramas cápsulas duras

Bylvay[®] 600 microgramas cápsulas duras

Bylvay[®] 1200 microgramas cápsulas duras

Bylvay[®] é apresentado em um frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de polipropileno resistente a abertura por crianças e à prova de violação.
Cada frasco contém 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Bylvay[®] 200 mcg: cada cápsula dura contém 207 microgramas de odevixibate sesqui-hidratado equivalente a 200 microgramas de odevixibate

Bylvay[®] 400 mcg: cada cápsula dura contém 414 microgramas de odevixibate sesqui-hidratado equivalente a 400 microgramas de odevixibate

Bylvay[®] 600 mcg: cada cápsula dura contém 622 microgramas de odevixibate sesqui-hidratado equivalente a 600 microgramas de odevixibate

Bylvay[®] 1200 mcg: cada cápsula dura contém 1244 microgramas de odevixibate sesqui-hidratado equivalente a 1200 microgramas de odevixibate

Excipientes:

Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, hipromelose

Bylvay[®] 200 mcg e 600 mcg cápsulas duras

- hipromelose
- dióxido de titânio (E171)
- óxido de ferro amarelo (E172)

Bylvay[®] 400 mcg e 1200 mcg cápsulas duras

- hipromelose
- dióxido de titânio (E171)
- óxido de ferro amarelo (E172)
- óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão: goma-laca, propilenoglicol Farm. Eur., óxido de ferro preto (E172)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bylvay® é indicado para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) em pacientes com 6 meses ou mais.

Bylvay® também é indicado para o tratamento de prurido colestático da síndrome de Alagille (ALGS) em pacientes com 12 meses ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

PFIC

A eficácia do Bylvay® em pacientes com PFIC foi avaliada em dois ensaios fase 3. O ensaio 1 (A4250-005) foi um ensaio de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 62 pacientes com um diagnóstico confirmado de PFIC Tipo 1 ou Tipo 2. Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para placebo, ou 40 ou 120 mcg/kg/dia de odeixibate e estratificados por tipo de PFIC (1 ou 2) e idade (6 meses a 5 anos, 6 a 12 anos, e 13 a ≤ 18 anos). Foram excluídos os pacientes com variações patológicas do gene ABCB11 que predizem a ausência completa da proteína BSEP e aqueles com ALT > 10 × LSN (limite superior da normalidade) ou bilirrubina > 10 × LSN. 13% dos pacientes foram submetidos a cirurgia de desvio biliar prévia.

Os pacientes que completaram o ensaio A4250-005 foram elegíveis para se inscreverem no ensaio 2 (A4250-008), um ensaio aberto de extensão de 72 semanas. No total, 116 pacientes foram incluídos no ensaio 2, incluindo 37 pacientes que receberam odeixibate no ensaio 1 e 79 pacientes virgens de tratamento. Os resultados foram analisados para o ensaio 1 e agrupados para os ensaios 1 e 2, representando 96 semanas de tratamento para pacientes que concluíram o tratamento com odeixibate em ambos os estudos.

O desfecho primário no ensaio A4250-005 e A4250-008 foi a proporção de pacientes com pelo menos 70% de redução nos níveis de ácido biliar em jejum ou que atingiram um nível ≤ 70 μmol/L na semana 24. A proporção de avaliações positivas de prurido no nível do paciente ao longo do período de tratamento de 24 semanas com base em um instrumento de resposta relatado pelo observador (ObsRO) foi um desfecho secundário. Uma avaliação positiva do prurido foi uma pontuação ≤ 1 ou pelo menos 1 ponto de melhora desde o início. As avaliações do prurido foram realizadas pela manhã e à noite usando uma escala de 5 pontos (0-4). Os desfechos secundários adicionais incluíram mudanças do início ao final do tratamento no crescimento, parâmetros do sono (por ObsRO) e ALT.

A idade mediana (faixa) dos pacientes no ensaio 1 foi de 3,2 (0,5 a 15,9) anos; 50% eram do sexo masculino e 84% eram brancos. 27% dos pacientes tinham PFIC tipo 1 e 73% tinham PFIC tipo 2. No início do estudo, 81% dos pacientes foram tratados com ácido ursodesoxicólico (UDCA), 66% com rifampicina e 89% com UDCA e/ou rifampicina. O comprometimento hepático basal de acordo com a classificação de Child-Pugh foi leve em 66% e moderado em 34% dos pacientes. A média (DP) da TFG basal foi 164 (30,6) mL/min/1,73 m². A média (DP) dos níveis basais de ALT (TGO), AST (TGP) e bilirrubina foram 99 (116,8) U/L, 101 (69,8) U/L e 3,2 (3,57) mg/dL, respectivamente. A média (DP) do escore de prurido basal (intervalo: 0-4) e dos níveis séricos de ácidos biliares foram semelhantes em pacientes tratados com odeixibate (2,9 [0,089] e 252,1 [103,0] μmol/L, respectivamente) e pacientes tratados com placebo (3,0 [0,143] e 247,5 [101,1] μmol/L, respectivamente). As características demográficas e basais da população da fase 3 agrupada foram, em geral, consistentes com a população do ensaio 1. Dos pacientes com PFIC, 36 (30%) tinham PFIC Tipo 1, 70 (58%) tinham PFIC Tipo 2; 7 (6%) tinham PFIC Tipo 3, 4 (3%) tinham a forma episódica de PFIC e 2 (2%) tinham PFIC Tipo 4 e PFIC Tipo 6.

A Tabela 1 apresenta os resultados da comparação dos principais resultados de eficácia no ensaio A4250-005 entre odeixibate e placebo. Estes dados são exibidos graficamente ao longo do período de tratamento de 24 semanas na Figura 1 (ácidos biliares séricos) e Figura 2 (pontuação de prurido).

Tabela 1: Comparação dos principais resultados de eficácia para odeixibate vs. placebo durante o período de tratamento de 24 semanas em pacientes com PFIC no ensaio 1 (A4250-005)

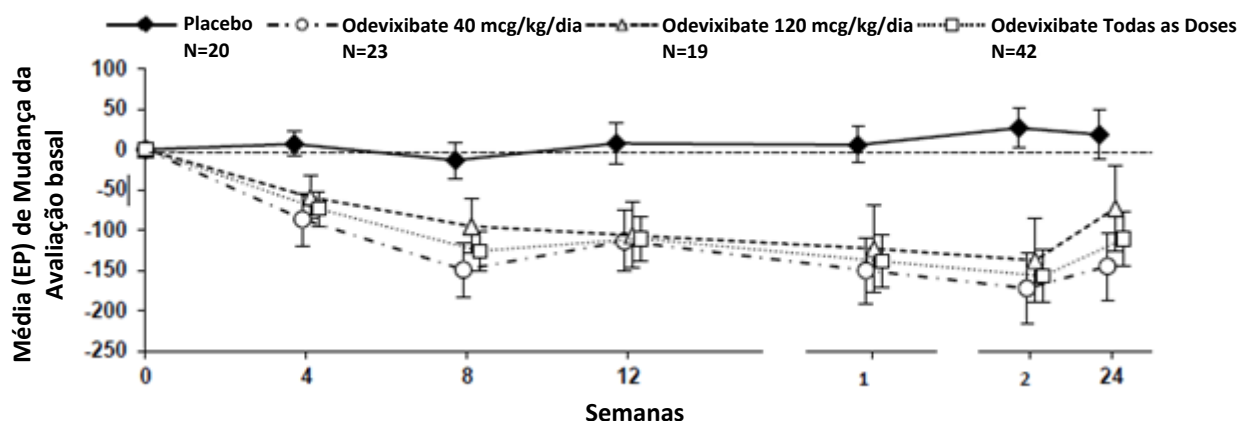
Desfecho de eficácia	Placebo (N = 20)	Odevixibate		
		40 mcg/kg/dia (N = 23)	120 mcg/kg/dia (N = 19)	Total (N = 42)
Proporção de pacientes com redução dos ácidos biliares séricos no final do tratamento (respondedores ^a)				
n (%) (IC 95%)	0 (0.00, 16.84)	10 (43.5) (23.19, 65.51)	4 (21.1) (6.05, 45.57)	14 (33.3) (19.57, 49.55)
Diferença na proporção vs. placebo (IC 95%)		0.44 (0.22, 0.66)	0.21 (0.02, 0.46)	0.33 (0.09, 0.50)
Valor de p unilateral ^b		0.0015	0.0174	0.0015
Proporção de avaliações positivas de prurido durante o período de tratamento				
Proporção	28.74	58.31	47.69	53.51
Diferença na proporção (EP) vs. placebo (IC 95%) ^c		28.23 (9.18) (9.83, 46.64)	21.71 (9.89) (1.87, 41.54)	24.97 (8.24) (8.45, 41.49)

^aOs respondedores foram definidos como tendo uma redução de pelo menos 70% na concentração sérica de ácidos biliares em relação ao basal ou atingindo um nível $\leq 70\mu\text{mol/L}$.

^bCom base no teste Cochran Mantel Haenszel estratificado por tipo de PFIC. Os valores de p para os grupos de dose são ajustados para multiplicidade.

^cCom base nas médias dos mínimos quadrados de uma análise do modelo de covariância com pontuações de prurido basal diurno e noturno como covariáveis e grupo de tratamento e fatores de estratificação (tipo de PFIC e categoria de idade) como efeitos fixos.

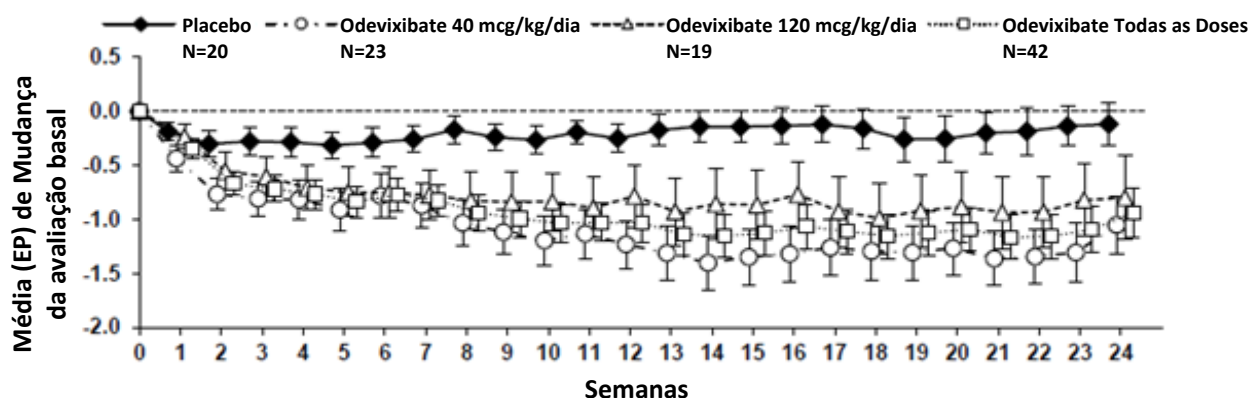
Figura 1: Média ($\pm$ EP) de mudança da avaliação basal na concentração sérica de ácidos biliares ($\mu\text{mol/L}$) ao longo do tempo (PFIC ensaio 1)



Número de Pacientes

Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 mcg/kg/dia	23	21	21	20	15	14	17
120 mcg/kg/dia	19	19	16	16	11	11	15
Todas as doses	42	40	37	36	26	25	32

Figura 2: Média ($\pm$ EP) de mudança da avaliação basal na pontuação de gravidade do prurido ao longo do tempo (PFIC ensaio 1)



Número de Pacientes

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 mcg/kg/dia	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	17
120 mcg/kg/dia	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Todas as doses	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31

De acordo com os resultados de redução do prurido, o odevixibate reduziu a percentagem de dias em que o paciente necessitou de calmante, e os pacientes necessitaram menos frequentemente de ajuda para adormecer e tiveram menos dias com necessidade de um cuidador para dormir. O tratamento com odevixibate também levou a melhorias nos resultados dos testes de função hepática quando comparado à avaliação basal (Tabela 2). Também é apresentado o efeito de Bylvay® nos parâmetros de crescimento ao longo de 24 semanas.

Tabela 2: Comparação dos resultados de eficácia para o crescimento e parâmetros bioquímicos hepáticos para odevixibate vs. placebo durante o período de tratamento de 24 semanas em pacientes com PFIC no ensaio 1 (A4250-005)

Desfecho de eficácia	Placebo (N=20)	Odevixibate		
		40 mcg/kg/dia (N=23)	120 mcg/kg/dia (N=19)	Total (N=42)
Alanina aminotransferase (U/L) (média [EP])				
Avaliação basal	76.9 (12.57)	127.7 (34.57)	89.1 (19.95)	110.2 (20.96)
Mudança à Semana 24	3.7 (4.95)	-27.9 (17.97)	-25.3 (22.47)	-26.7 (13.98)
Média da diferença vs. placebo (IC 95%) ^a		-14.8 (16.63) (-48.3, 18.7)	-14.9 (17.25) (-49.6, 19.9)	-14.8 (15.05) (-45.1, 15.4)
Aspartato aminotransferase (U/L) (média [EP])				
Avaliação basal	90.2 (11.59)	114.2 (17.24)	96.0 (16.13)	106.0 (11.87)
Mudança à Semana 24	4.7 (5.84)	-36.7 (12.21)	-27.0 (19.42)	-32.1 (11.02)
Bilirrubina total (μmol/L) (média [EP])				
Avaliação basal	53.3 (12.97)	52.2 (10.13)	57.0 (18.05)	54.4 (9.75)
Mudança à Semana 24	-9.6 (15.16)	-23.7 (9.23)	-19.3 (13.62)	-21.7 (7.92)
Desfecho de eficácia	Placebo (N=20)	Odevixibate		
		40 mcg/kg/dia (N=23)	120 mcg/kg/dia (N=19)	Total (N=42)
Altura escore-z (média [EP])				
Avaliação basal	-2.26 (0.34)	-1.45 (0.27)	-2.09 (0.37)	-1.74 (0.23)
Mudança à Semana 24	-0.16 (0.10)	0.05 (0.11)	0.00 (0.16)	0.03 (0.09)
Média da diferença vs. placebo (IC 95%) ^a		0.32 (0.16) (0.00, 0.65)	0.15 (0.17) (-0.18, 0.48)	0.24 (0.14) (-0.05, 0.53)
Peso escore-z (média [EP])				
Avaliação basal	-1.52 (0.32)	-0.74 (0.27)	(-1.19, 0.35)	-0.94 (0.21)
Mudança à Semana 24	0.10 (0.10)	0.29 (0.11)	0.15 (0.12)	0.22 (0.08)
Média da diferença vs. placebo (IC 95%) ^a		0.28 (0.14) (-0.01, 0.57)	0.08 (0.15) (-0.22, 0.37)	0.18 (0.13) (-0.08, 0.44)

^aCom base nas médias de mínimos quadrados de um modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com valor basal como uma covariável e grupo de tratamento, visita, interação tratamento por visita, interação tratamento por linha de base e fatores de estratificação (tipo de PFIC e faixa etária) como efeitos fixos.

Na análise da fase 3 agrupada, a duração mediana da exposição dos 121 pacientes que receberam pelo menos uma dose de odevixibate foi de 102,0 semanas. Dos 121 pacientes, 87 (72%) receberam ≥72 semanas de tratamento com odevixibate.

Na semana 24, 36% dos pacientes responderam aos ácidos biliares séricos (N=112); esse efeito foi mantido na semana 72, quando 44% responderam aos ácidos biliares séricos (N=85). Os escores de prurido melhoraram de forma consistente em 63,5% na semana 24 (N=102) e 72,3% na semana 72 (N=76).

Na semana 72, a taxa de respondedores ao ácido biliar sérico foi de 25% (7 de 28 pacientes) para pacientes com PFIC1, 49% (22 de 45) para PFIC2 e 67% (8 de 12) para pacientes com outros tipos de PFIC. As avaliações positivas de prurido em nível de paciente durante 72 semanas foram semelhantes em pacientes com PFIC1 (n=24) e PFIC2 (n=43), com taxas de resposta de 69% e 70%, respectivamente. No subgrupo de pacientes com outros tipos de PFIC (PFIC3, PFIC4, PFIC6 e PFIC episódica, n=9), 91% foram respondedores.

Ainda na semana 72, as alterações médias (DP) da linha de base em ALT, AST e bilirrubina total no grupo de fase 3 agrupado foram -25,88 (119,18) U/L (n=78), -9,38 (69,279) U/L (N=79) e -

25,65 (120,708) $\mu\text{mol/L}$ (1,50 mg/dL) (n=79), respectivamente. Os resultados para GGT foram variáveis. Foi observada uma melhora consistente e substancial no crescimento durante o tratamento de longo prazo com odevixibate. Os escores z médios de altura e peso melhoraram para -1,26 e -0,75 na semana 72, respectivamente, representando alterações médias (DP) de 0,44 (0,705) (n=76) e 0,42 (0,762) (n=77), respectivamente.

ALGS

A eficácia do Bylvay® em pacientes com ALGS foi avaliada em dois estudos fase 3. O Estudo 1 foi um estudo (A4250-012) de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 52 pacientes com um diagnóstico confirmado de ALGS. Os pacientes foram randomizados 2:1 para 120 mcg/kg/dia de odevixibate ou placebo e estratificados por idade (<10 anos e ≥ 10 a <18 anos). Foram excluídos pacientes com ALT > 10 x LSN (limite superior da normalidade) ou bilirrubina total > 15 x LSN na fase de seleção do estudo 1 para ALGS.

Pacientes que completaram o estudo 1 foram elegíveis para serem incluídos no Estudo 2 (A4250-015) do ALGS, um estudo aberto de extensão de 72 semanas. Os resultados foram analisados para o Estudo 1 e agrupados para os Estudos 1 e 2, representando 96 semanas de tratamento para pacientes que concluíram o tratamento com Bylvay® em ambos os estudos.

O desfecho primário no estudo 1 foi a mudança na pontuação da gravidade do prurido desde a linha de base até o mês 6 (semanas 21 a 24) com base na pior pontuação de prurido, utilizando um instrumento de resposta relatado pelo observador (ObsRO). O prurido foi avaliado uma vez pela manhã e uma vez à noite usando uma escala de 5 pontos (0-4).

A alteração nos níveis séricos de ácidos biliares desde a linha de base até a média das semanas 20 e 24 foi o principal desfecho secundário. Os desfechos secundários adicionais incluíram a mudança da linha de base para o final do tratamento nos parâmetros do sono (avaliados usando uma escala de 5 pontos (0-4)), concentração de colesterol total e avaliação clínica de xantomas.

A idade média (intervalo) dos pacientes no Estudo 1 foi de 5,45 (0,5 a 15,5) anos; 51,9% eram do sexo masculino e 82,7% eram brancos. Do total de pacientes, 92,3% tinham a mutação JAG1 e 7,7% tinham a mutação NOTCH2. No início do estudo, 98,1% dos pacientes foram tratados com medicamentos antipruriginosos concomitantes, incluindo ácido ursodesoxicólico (UDCA) (88,5%). O comprometimento hepático basal, de acordo com a classificação de Child-Pugh, foi moderado em 51 (98,1%) dos 52 pacientes e grave em 1 paciente (1,9%) (grupo placebo). A média (DP) da TGFe basal foi 158,65 (51,437) mL/min/1,73 m². A média basal (DP) de ALT (TGO), AST (TGP) e bilirrubina total foi de 173,7 (84,48) U/L, 167,0 (83,22) U/L e 55,14 (47,911) $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. A média basal (DP) de prurido (intervalo: 0-4) e os níveis séricos de ácidos biliares foram semelhantes nos pacientes tratados com odevixibate (2,80 [0,520] e 237,4 [114,88] $\mu\text{mol/L}$, respectivamente) e nos pacientes tratados com placebo (3,01 [0,636] e 246,1 [120,53] $\mu\text{mol/L}$, respectivamente).

A Tabela 3 apresenta os resultados da alteração da linha de base na pontuação média de prurido com base nas avaliações ObsRO até o mês 6 (Semanas 21 a 24) e os resultados da alteração da linha de base nos ácidos biliares séricos até a média das Semanas 20 e 24.

Tabela 3: Comparação dos principais resultados de eficácia para odevixibate vs. placebo durante o período de tratamento de 24 semanas em pacientes com ALGS no Estudo 1.

	Placebo (N=17)	Odevixibate 120 mcg/kg/dia (N=35)
Alteração da linha de base na pontuação média de prurido até o mês 6 (semanas 21 a 24) do tratamento.		
Média LS (EP) ^a	-0.80 (0.233)	-1.69 (0.174)
Diferença da média LS em relação ao placebo (IC 95%) ^a		-0.88 (-1.44, -0.33)
Valor p unilateral ^a		0.0012
Alteração da linha de base na concentração sérica de ácido biliar (µmol/L) para a média das semanas 20 e 24 de tratamento.		
Média LS (EP) ^a	22.39 (28.463)	-90.35 (21.336)
Diferença da média LS em relação ao placebo (95% CI) ^a		-112.74 (-178.78, -46.69)
Valor p unilateral ^a		0.0006

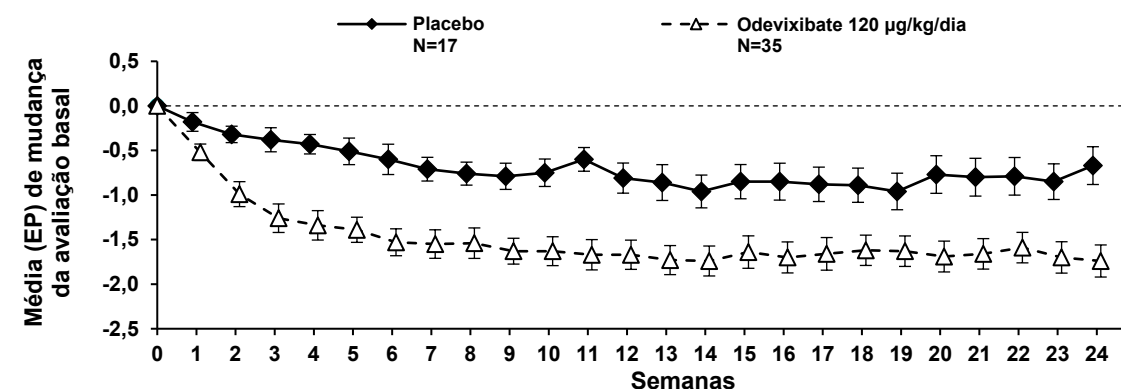
Média LS = Média dos Mínimos Quadrados

EP = Erro Padrão

^aAs análises baseiam-se em medidas repetidas de efeito de modelo misto (MMRM) com escore de prurido basal ou concentração de ácido biliar sérico basal (conforme aplicável para o desfecho) como covariável e estratificação de idade basal (< 10, ≥ 10 anos), bilirrubina direta basal (somente escore de prurido), grupo de tratamento, tempo (meses/visitas) e interação de tratamento por tempo como efeitos fixos.

As Figuras 3 e 4 exibem graficamente as alterações médias (EP) da linha de base dos escores médios de prurido dos pacientes em cada grupo de tratamento para cada semana e os níveis de ácido biliar sérico dos pacientes em cada grupo de tratamento para cada mês, respectivamente.

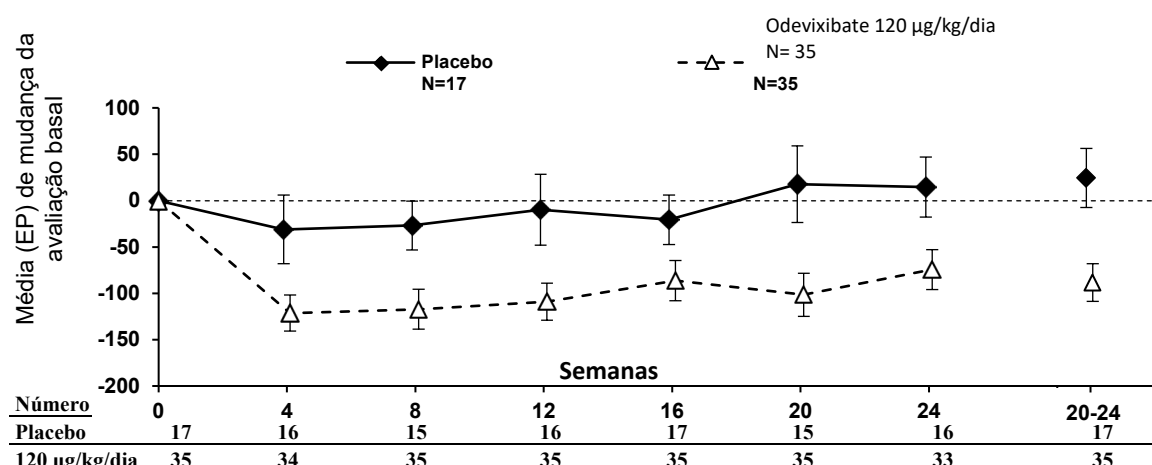
Figura 3: Alteração média (± EP) da avaliação basal no escore de gravidade do prurido ao longo do tempo (ALGS Estudo 1)



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/dia	35	34	35	34	34	35	35	33	34	34	34	34	34	33	33	34	35	35	35	33	34	35	33	31

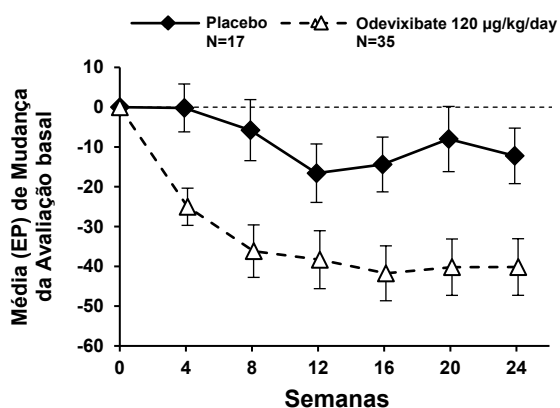
Figura 4: Alteração média (± EP) da avaliação basal na concentração sérica de ácido biliar (µmol/L) ao longo do tempo (ALGS Estudo 1)



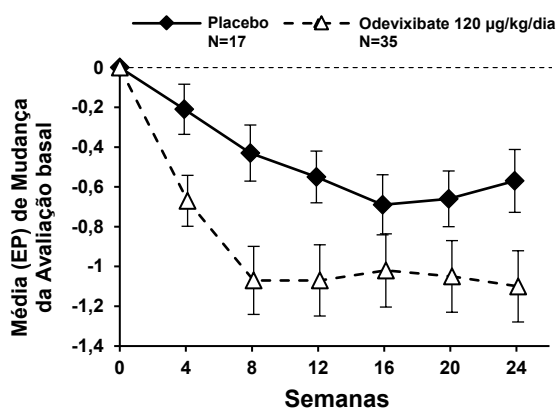
O odevixibate levou a melhorias em vários parâmetros do sono, consistente com os resultados de melhora na gravidade do prurido. A Figura 5 exibe graficamente as alterações médias (EP) da avaliação basal para a melhora em dois dos parâmetros do sono por grupo de tratamento para cada mês, incluindo a porcentagem de dias com ajuda para adormecer e o escore de cansaço diurno. Resultados semelhantes foram observados ao longo do tempo para a porcentagem de dias em que a criança precisou ser acalmada para dormir e a porcentagem de dias em que a criança dormiu com o cuidador.

Figura 5: Alteração média (± EP) da avaliação basal nos parâmetros do sono ao longo do tempo (ALGS Estudo 1)

Porcentagem de dias com ajuda para adormecer



Escore de cansaço



O tratamento com odevixibate levou a uma melhora média do colesterol sérico em relação à avaliação basal na Semana 24.

As alterações da média dos mínimos quadrados (EP) em relação à avaliação basal nos níveis de colesterol foram -0,91 (0,551) mmol/L e +0,67 (0,761) mmol/L nos grupos odevixibate e placebo, respectivamente, com uma diferença média LS (IC 95%) de -1,59 (-3,43, 0,25). O tratamento com

odevixibate melhorou os níveis de autotaxina ao longo do tempo, e alguma melhora também foi observada nos níveis de xantomias.

Um total de 44 (85%) dos 52 pacientes que receberam odevixibate nos estudos de Fase 3 completaram o período de tratamento de 72 semanas no Estudo 2. A duração mediana do tratamento com odevixibate para os 52 pacientes nos estudos de fase 3 agrupados foi de 99,79 semanas e variou até 2,5 anos. No geral, 45 (87%) dos 52 pacientes receberam > 72 semanas de odevixibate e 32 (64%) receberam > 96 semanas de tratamento.

A continuação do tratamento com odevixibate no Estudo 2 levou a melhorias adicionais no escore de prurido com resultados para a população agrupada nas semanas 69-72 (n=43) mostrando alterações médias (DP) da linha base de -1,95 (0,838). Para os 31 pacientes que receberam odevixibate em ambos os estudos de Fase 3 e tinham dados disponíveis para análise, foi observada melhora contínua durante as semanas 93-96 com alteração média (DP) da linha de base de -2,18 (0,876). A redução nos níveis séricos de ácidos biliares foi mantida na semana 72, quando a alteração média em relação à linha de base foi de -119,4 $\mu\text{mol/L}$ (-48,8 $\mu\text{g/mL}$; n = 44). Entre os 30 pacientes que receberam odevixibate em ambos os estudos de Fase 3 e tinham dados disponíveis para análise na semana 96, a alteração em relação à linha de base nos níveis séricos de ácidos biliares foi de -123,9 $\mu\text{mol/L}$ (-50,6 $\mu\text{g/mL}$). Melhoras nos parâmetros do sono, níveis de colesterol sérico e xantomias foram mantidos durante o tratamento de longo prazo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapia da biliar e do fígado, outros medicamentos para a terapia da biliar, código ATC: A05AX05.

Mecanismo de ação

Odevixibate é um inibidor reversível, potente e seletivo do transportador de ácido biliar ileal (IBAT). Ele atua localmente no íleo distal para reduzir a reabsorção dos ácidos biliares (principalmente em suas formas salinas) e aumentar a eliminação dos ácidos biliares pelo cólon, reduzindo a concentração de ácidos biliares no soro.

Efeitos farmacodinâmicos

Odevixibate atua localmente no íleo distal para diminuir a recaptção de ácidos biliares e aumentar a liberação de ácidos biliares através do cólon, reduzindo a concentração de ácidos biliares no soro. A extensão da redução dos ácidos biliares no soro não se correlaciona com a farmacocinética sistêmica.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Odevixibate é minimamente absorvido após a administração oral; dados de biodisponibilidade absoluta em humanos não estão disponíveis, e a biodisponibilidade relativa estimada é < 1,5%. O pico da concentração plasmática de odevixibate (C_{max}) é atingido dentro de 1 a 5 horas.

As exposições observadas em pacientes pediátricos (idade entre 1,1 e 16 anos; peso corporal de 5,6 a 55,2 kg) estão limitadas aos valores mínimos; para a dose de 120 mcg/kg/dia, os valores mínimos estavam abaixo do limite de detecção em 88% das amostras em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e em 43% das amostras em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B). As concentrações mínimas máximas observadas em Child-Pugh A e B foram de 0,455 e 3,38 ng/mL, respectivamente. Os valores simulados de C_{max} em uma população pediátrica de pacientes com PFIC para as doses de 40 e 120 mcg/kg/dia são 0,211 ng/mL e 0,623 ng/mL, respectivamente, e os valores de AUC foram 2,26 ng $\times$ h/mL e 5,99 ng $\times$ h/mL,

respectivamente. Os valores simulados de C_{max} e AUC em uma população pediátrica com ALGS foi similar a PFIC para dose de 120 mcg/kg/dia. Há um acúmulo mínimo de odevixibate após uma dose única diária.

Efeito alimentar

A exposição sistêmica de odevixibate não prediz a eficácia. Portanto, nenhum ajuste de dose para efeitos alimentares é considerado necessário. A administração concomitante de uma refeição rica em gordura (800 – 1.000 calorias com aproximadamente 50% do conteúdo calórico total da refeição de gordura) resultou em diminuições de aproximadamente 72% e 62% na C_{max} e AUC₀₋₂₄, respectivamente, em comparação com a administração sob condições de jejum. Quando odevixibate foi aspergido em purê de maçã, foram observadas diminuições de aproximadamente 39% e 36% na C_{max} e AUC₀₋₂₄, respectivamente, em comparação com a administração sob condições de jejum. Levando em consideração a falta de relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) e a necessidade de aspergir o conteúdo da cápsula de odevixibate em alimentos para crianças menores, odevixibate pode ser administrado com alimentos.

Distribuição

Odevixibate está mais de 99% ligado a proteínas plasmáticas humanas.

O peso corporal médio ajustado dos volumes aparentes de distribuição (V/F) em pacientes pediátricos com PFIC para os regimes de dose 40 e 120 mcg/kg/dia é de 40,3 e 43,7 L/kg, respectivamente. Estima-se que o volume de distribuição em um paciente típico de 70 kg é de 3338 L.

O volume de distribuição (V/F) médio em pacientes com ALGS está previsto para ser de 1.160 L. A média geométrica do V/F ajustado ao peso corporal para ALGS é de 57,9 L/kg.

Biotransformação

Odevixibate é minimamente metabolizado em humanos.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 3.000 mcg de odevixibate radiomarcado em adultos saudáveis, a porcentagem média de recuperação da dose administrada foi de 82,9% nas fezes; menos de 0,002% foi recuperado na urina. Mais de 97% da radioatividade fecal foi determinada como sendo o odevixibate inalterado.

As depurações totais aparentes CL/F normalizadas pela média de peso corporal em pacientes pediátricos com PFIC para os regimes de dose de 40 e 120 mcg/kg/dia são 26,4 e 23,0 L/kg/h, respectivamente. Estima-se que a depuração aparente (CL/F) em um paciente típico de 70 kg é de 2970 L/h e a meia-vida média é de aproximadamente 2,5 horas.

A depuração aparente média (CL/F) em pacientes com ALGS está prevista para ser de 212 L/h, e a meia-vida média é de aproximadamente 4,75 horas. A média geométrica da CL/F ajustada ao peso corporal para ALGS é de 10,5 L/h/kg.

Linearidade/não-linearidade

A C_{max} e AUC_{0-t} aumentam com o aumento das doses de forma proporcional à dose; entretanto, devido à alta variabilidade interindividual de aproximadamente 40%, não é possível estimar com acurácia a proporcionalidade da dose.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Não se observa nenhuma relação entre exposição sistêmica e efeitos clínicos consistente com o mecanismo e local de ação de odevixibate no trato gastrointestinal. Além disso, nenhuma relação

dose-resposta pode ser estabelecida para a faixa de dose investigada 10-200 mcg/kg/dia e os parâmetros PD C4 e FGF19.

Estudos *in vitro*

Em estudos *in vitro*, o odevixibate não inibiu os CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6 em concentrações clinicamente relevantes, mas demonstrou ser um inibidor do CYP3A4/5.

O odevixibate não inibe os transportadores P-gp, proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 e 1B3 (OATP1B1e OATP1B3), transportador de ânion orgânico (OAT)1, OAT3), transportador de cátions orgânicos (OCT2), transportador de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE1 ou MATE2-K).

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

Populações especiais

Sexo, Idade e Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de odevixibate com base na idade, sexo ou raça.

Insuficiência hepática

A maioria dos pacientes com PFIC e todos os pacientes com ALGS apresenta algum grau de comprometimento hepático por causa da doença. O metabolismo hepático de odevixibate não é um componente importante para a eliminação do odevixibate. A análise dos dados de um estudo controlado por placebo em pacientes com PFIC tipos 1 e 2 não demonstrou um impacto clinicamente importante da função hepática ligeiramente comprometida (Child Pugh A) sobre a farmacocinética de odevixibate. Embora os valores de depuração aparente (CL/F) ajustados para o peso corporal fossem menores e os valores V/F ajustados para o peso corporal fossem maiores em pacientes pediátricos com PFIC com Child Pugh B em comparação com indivíduos saudáveis, o perfil de segurança era comparável entre os grupos de pacientes. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não foram estudados.

Insuficiência renal

Não há dados clínicos disponíveis para o uso de odevixibate em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitem de hemodiálise.

Espera-se que o impacto da insuficiência renal seja pequeno devido à baixa exposição sistêmica e ao fato de que odevixibate não é excretado na urina.

Dados de segurança pré-clínicos

As reações adversas não observadas em ensaios clínicos, mas observadas em animais em níveis de exposição similares aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico foram as seguintes:

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Em coelhas brancas grávidas da Nova Zelândia, o parto precoce /aborto foi observado em duas coelhas recebendo odevixibate durante o período de organogênese fetal em um múltiplo de exposição de ≥ 2.3 da exposição clínica prevista (baseada na AUC₀₋₂₄ de odevixibate plasmático total). Reduções no peso corporal materno e no consumo alimentar foram observados em todos os grupos de doses (transitórias na exposição múltipla 1,1 da dose antecipada).

A partir da exposição múltipla de 1,1 da exposição humana clínica (baseada na AUC₀₋₂₄ de

odevixibate plasmático total), 7 fetos (1,3% de todos os fetos das ninhadas expostas ao odevixibate) em todos os grupos de dose foram encontrados com defeitos cardiovasculares (ou seja, divertículo ventricular, ventrículo pequeno e arco aórtico dilatado). Nenhuma dessas malformações foi observada quando odevixibate foi administrado em ratas grávidas. Devido aos achados nos coelhos, um efeito de odevixibate no desenvolvimento cardiovascular não pode ser excluído.

Odevixibate não teve efeito sobre o desempenho reprodutivo, fertilidade, desenvolvimento embrionário ou estudos de desenvolvimento pré-natal/pós-natal em ratos na exposição múltipla de 133 da exposição clínica prevista (baseada na AUC₀₋₂₄ de odevixibate plasmático total), incluindo jovens (exposição múltipla de 63 da exposição humana prevista).

Não há informações suficientes sobre a excreção de odevixibate no leite animal.

A presença de odevixibate no leite materno não foi medida em estudos com animais. A exposição foi demonstrada em filhotes de mães lactantes no estudo de toxicidade pré e pós-natal com ratos (3,2-52,1% da concentração plasmática de odevixibate das mães lactantes). Portanto, é possível que odevixibate esteja presente no leite materno.

Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, odevixibate não foi tumorigênico em ratos ou camundongos em doses orais de até 100 mg/kg/dia. Exposição sistêmica a odevixibate (AUC) na dose máxima estudada em ratos e em camundongos foi aproximadamente 231 e 459 vezes a dose máxima recomendada, respectivamente.

Mutagenicidade

Odevixibate foi negativo no teste *in vitro* de mutação reversa bacteriana (Ames), no teste *in vitro* de mutação gênica em células de linfoma de camundongo e no teste *in vivo* de micronúcleo em ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bylvay[®] está contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a odevixibate ou a seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O mecanismo de ação de odevixibate exige que a circulação êntero-hepática dos ácidos biliares e o transporte de sal biliar para o canalículo biliar estejam preservados. Condições, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que prejudicam a motilidade gastrointestinal ou a circulação êntero-hepática de ácidos biliares, incluindo o transporte de sal biliar para o canalículo biliar, têm o potencial de reduzir a eficácia de odevixibate. Por este motivo, pacientes com PFIC que apresentam variação patológica do gene ABCB11, que predizem ausência completa ou falta de função da proteína da Bomba de Exportação de Sais Biliares (BSEP) podem não responder a odevixibate.

Monitoramento hepático

Elevações nos níveis de enzimas hepáticas e bilirrubina foram observadas em pacientes tratados com odevixibate. A avaliação dos testes de função hepática (por exemplo: alanina-aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina e bilirrubina total) é recomendada para os pacientes antes de iniciar o Bylvay[®], com monitoramento conforme o padrão de tratamento.

Para pacientes com elevações nos testes de função hepática e insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), deve ser considerado um monitoramento mais frequente.

Diarreia

A diarreia tem sido relatada como uma reação adversa comum quando odevixibate é administrado. A diarreia pode levar a desidratação. Os pacientes devem ser monitorados regularmente para assegurar uma hidratação adequada durante os episódios de diarreia. A interrupção ou descontinuação do tratamento pode ser necessária em caso de diarreia persistente.

Absorção de Vitaminas Lipossolúveis (AVL)

A avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E) e relação normalizada internacional (INR) é recomendada para todos os pacientes antes de iniciar o Bylvay®, com monitoramento por prática clínica padrão. Se a deficiência de AVL for diagnosticada, a terapia suplementar deve ser prescrita.

Medicamentos lipofílicos

O tratamento com Bylvay® pode ter impacto na absorção de medicamentos lipossolúveis.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar um método eficaz de contracepção quando tratadas com Bylvay®.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial para engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

Gravidez

Não existem dados ou existem dados limitados do uso de odevixibate em mulheres grávidas. Estudos com animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva. Bylvay® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar que não usam contracepção.

Categoria C de risco de gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista.

Lactação

Não há dados da presença de odevixibate no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos sobre a produção de leite.

Um risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar / abster-se da terapia com Bylvay®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade disponíveis em humanos. Estudos com animais não indicam nenhum efeito direto ou indireto sobre a fertilidade ou reprodução.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Bylvay® não tem nenhuma influência ou tem uma influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Para Bylvay® 200 mcg e 600 mcg

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

Para Bylvay® 400 mcg e 1200 mcg

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações mediadas por transportador

Odevixibate é um substrato para o transportador de efluxo glicoproteína-P (P-gp). Em indivíduos adultos saudáveis, a coadministração do forte inibidor de P-gp itraconazol aumentou a exposição plasmática de uma única dose de odevixibate 7.200 mcg em aproximadamente 50-60%. Este aumento não é considerado clinicamente relevante.

Nenhuma outra interação potencialmente relevante mediada pelo transportador foi identificada *in vitro*.

Interações com medicamentos lipofílicos

Em um estudo de interação conduzido em mulheres adultas saudáveis com contraceptivos orais lipofílicos contendo etinilestradiol (EE) (0,03 mg) e levonorgestrel (LVN) (0,15 mg), o uso concomitante de odevixibate não teve impacto na área sob a curva (AUC) do LVN e diminuiu a AUC do EE em 17%, o que não é considerado clinicamente relevante.

Interações mediadas pelo citocromo P450

In vitro, odevixibate não induziu as enzimas de CYP.

Em estudos *in vitro*, odevixibate não inibiu CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6 em concentrações clinicamente relevantes, mas demonstrou ser um inibidor do CYP3A4/5.

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

Não foram realizados estudos de interação com ácido ursodesoxicólico (UDCA) e rifampicina.

Em ensaios clínicos, foram observados níveis reduzidos de vitaminas lipossolúveis em alguns pacientes que recebiam odevixibate. Os níveis de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorados.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação em pacientes pediátricos. Não são esperadas diferenças entre a população adulta e pediátrica.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Bylvay® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Armazenar na embalagem original, a fim de proteger da luz.

Bylvay® tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 30 dias.

Características físicas e organolépticas:

Cápsula dura

Bylvay® 200 mcg cápsulas duras:

- Cápsula tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm) com tampa opaca marfim e corpo branco opaco; impresso "A200" com tinta preta.

Bylvay® 400 mcg cápsulas duras:

- Cápsula tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm) com tampa opaca laranja e corpo opaco branco; impresso "A400" com tinta preta.

Bylvay® 600 mcg cápsulas duras:

- Cápsula tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm) com tampa e corpo opacos em marfim; impresso "A600" com tinta preta.

Bylvay® 1200 mcg cápsulas duras:

- Cápsula tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm) com tampa e corpo opaco laranja; impresso "A1200" com tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no manejo da PFIC.

Posologia para PFIC

Para o tratamento de PFIC, a dose recomendada de odeixibate é de 40 mcg/kg administrada oralmente uma vez por dia pela manhã. Odeixibate pode ser tomado com ou sem alimentos.

A tabela 4 mostra a concentração e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para uma dose aproximada de 40 mcg/kg/dia.

Tabela 4: Número de cápsulas de Bylvay® necessárias para atingir a dose nominal de 40 mcg/kg/dia

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

Recomenda-se a concentração/número de cápsulas em **negrito**, com base na facilidade de administração prevista.

Escalonamento de dose

A melhora do prurido e a redução dos níveis de ácido biliar sérico podem ocorrer gradualmente em alguns pacientes após o início da terapia com odeixibate. Se uma resposta clínica adequada não tiver sido alcançada após 3 meses de terapia contínua, a dose pode ser aumentada para 120

mcg/kg/dia.

A tabela 5 mostra a concentração e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para uma dose aproximada de 120 mcg/kg/dia, com uma dose máxima diária de 7.200 mcg por dia.

Tabela 5: Número de cápsulas de Bylvay® necessárias para atingir a dose nominal de 120 mcg/kg/dia

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

Recomenda-se a concentração/número de cápsulas em **negrito**, com base na facilidade de administração prevista.

Posologia para ALGS

Para o tratamento de ALGS, a dose recomendada de odevixibate é de 120 mcg/kg administrada oralmente uma vez por dia pela manhã. Odevixibate pode ser tomado com ou sem alimentos.

Redução de dose

Em pacientes com ALGS, a redução da dose para 40 mcg/kg/dia pode ser considerada se ocorrerem problemas de tolerabilidade na ausência de outras causas. Quando os problemas de tolerabilidade se estabilizarem, aumente a dose para 120 mcg/kg/dia.

Todas as concentrações das cápsulas de odevixibate disponíveis são intercambiáveis e podem ser engolidas inteiras ou abertas e polvilhadas. A concentração escolhida para suportar a dose diária total deve se basear na facilidade de administração prevista para cada paciente, ou seja, número total de cápsulas, tamanho das cápsulas, capacidade de engolir cápsulas inteiras (Tabela 6).

Tabela 6: Dosagem recomendada

Peso corporal (kg)	Dose diária total (mcg) (para dose nominal de 40 mcg/kg/dia)	Dose diária total (mcg) (para dose nominal de 120 mcg/kg/dia)
4 a 7.4	200	600
7.5 a 12.4	400	1200
12.5 a 17.4	600	1800
17.5 a 25.4	800	2400
25.5 a 35.4	1200	3600
35.5 a 45.4	1600	4800
45.5 a 55.4	2000	6000
≥ 55.5	2400	7200

O tratamento alternativo deve ser considerado em pacientes para os quais nenhum benefício de

tratamento pode ser estabelecido após 6 meses de tratamento diário contínuo com odevixibate.

Dose perdida

Se uma dose de odevixibate for perdida, o paciente deve tomar a dose esquecida o mais rápido possível, sem exceder uma dose por dia.

População especial**Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de odevixibate em crianças com PFIC com menos de 6 meses de idade ainda não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de odevixibate em crianças com ALGS com menos de 12 meses de idade ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Não há dados clínicos disponíveis para o uso de odevixibate em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitem de hemodiálise. Entretanto, devido às concentrações plasmáticas mínimas e à excreção renal insignificante, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

O odevixibate não foi suficientemente estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C). Devido à absorção mínima, não é necessário ajuste de dose, no entanto o monitoramento adicional para reações adversas pode ser necessário nestes pacientes quando odevixibate é administrado.

Pacientes geriátricos

A segurança e eficácia de Bylvay® em pacientes adultos, incluindo aqueles com 65 anos ou mais, não foram estabelecidas.

Método de Administração

Bylvay® é para uso oral. Para ser tomado com ou sem comida pela manhã.

As cápsulas maiores de 200 mcg e 600 mcg destinam-se a ser abertas e aspergidas sobre os alimentos ou misturadas em líquidos, mas podem ser engolidas inteiras.

As cápsulas menores de 400 mcg e 1.200 mcg destinam-se a ser engolidas inteiras, mas podem ser abertas e aspergidas sobre os alimentos ou misturadas em líquidos.

Se a cápsula for para ser engolida inteira, o paciente deve ser instruído a tomá-la com um copo de água pela manhã.

A administração do medicamento em líquidos requer o uso de seringa oral. Não administre por mamadeira ou copo de treinamento, pois os grãos não passam pela abertura.

Os grãos não se dissolvem em líquidos.

Para que as cápsulas sejam abertas e aplicadas em alimentos, o paciente ou cuidador deve ser instruído a fazê-lo:

1. Colocar uma pequena quantidade (30 mL/2 colheres de sopa) de alimentos macios (iogurte,

purê de maçã, mingau de aveia, purê de banana, purê de cenoura, pudim de chocolate ou pudim de arroz) em uma tigela. Os alimentos devem estar em temperatura ambiente ou abaixo dela.

2. Segurar a cápsula horizontalmente em ambas as extremidades, torcer em sentidos opostos e puxar para esvaziar os grãos para dentro da tigela de alimentos macios. A cápsula deve ser suavemente batida para garantir que todos os grãos saiam.
3. Repetir a etapa anterior se a dose exigir mais de uma cápsula.
4. Misturar gentilmente os grãos com uma colher nos alimentos macios.
5. Administrar a dose inteira imediatamente após a mistura. Não armazenar a mistura para uso futuro.
6. Beber um copo de água após a dose.
7. Descartar todas as cápsulas vazias.

Para as cápsulas que sejam abertas, e misturadas em líquidos (necessita o uso de seringa oral), o paciente ou cuidador deve ser instruído a fazê-lo:

1. Segurar a cápsula horizontalmente em ambas as extremidades, torcer em sentidos opostos e puxar para esvaziar os grãos para dentro de um recipiente de mistura. A cápsula deve ser suavemente batida para garantir que todos os grãos saiam.
2. Repetir a etapa anterior se a dose exigir mais de uma cápsula.
3. Adicionar uma colher de chá (5 mL) de um líquido apropriado para a idade (por exemplo, leite materno, fórmula infantil ou água).
4. Deixar os grãos assentados no líquido por aproximadamente 5 minutos para permitir o umedecimento completo.
5. Após 5 minutos, colocar a ponta da seringa oral completamente dentro do recipiente de mistura. Puxar o êmbolo da seringa lentamente para retirar a mistura de líquido/grãos para dentro da seringa. Empurrar suavemente o êmbolo para baixo novamente para expelir a mistura de líquido/grãos de volta para o recipiente. Fazer isso duas ou três vezes para garantir a mistura completa dos grãos no líquido.
6. Retirar todo o conteúdo para a seringa oral puxando o êmbolo na extremidade da seringa.
7. Colocar a ponta da seringa na parte da frente da boca do paciente, entre a língua e a lateral da boca e, em seguida, empurrar suavemente o êmbolo para baixo para esguichar a mistura de líquido/grãos entre a língua e a lateral da boca da criança. Não esguichar a mistura de líquido/grãos na parte de trás da garganta da criança, pois isso pode causar engasgo ou asfixia.
8. Se alguma mistura de grãos/líquido permanecer no recipiente de mistura, repita as etapas 6 e 7 até que toda a dose tenha sido administrada. Não armazene a mistura para uso futuro.
9. Após a dose, ofereça leite materno, fórmula infantil ou outro líquido apropriado para a idade.
10. Descartar todas as cápsulas vazias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

PFIC

A reação adversa mais comumente referida foi a diarreia.

Outras reações adversas relatadas foram vômitos e dor de estômago, aumentos leves a moderados nos testes de função hepática e diminuições nos níveis de vitamina D e E.

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos, utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muito rara ($< 1/10.000$)
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Lista tabulada de reações adversas

A tabela 7 lista as reações adversas identificadas em estudos clínicos em pacientes com PFIC entre 4 meses e 25 anos de idade (mediana de 3 anos e 7 meses).

Tabela 7: Frequência de reações adversas em pacientes com PFIC

Classe de sistema e órgãos MEDRA	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	diarreia ^a , vômito, dor abdominal ^b
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	bilirrubina sanguínea aumentada, alanina aminotransferase aumentada,
	Comum	hepatomegalia, aspartato aminotransferase aumentada
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	deficiência de vitamina D
	Comum	deficiência de vitamina E

^a Com base na frequência combinada de diarreia, diarreia hemorrágica e fezes moles

^b Inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

Em ensaios clínicos, a diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais comum. As reações adversas ao medicamento de diarreia, diarreia hemorrágica e fezes moles foram de curta duração, com a maioria dos eventos ≤ 5 dias de duração. A maioria dos relatos de diarreia foi de intensidade leve a moderada e não grave. A redução da dose, a interrupção e a descontinuação do tratamento devido à diarreia foram relatadas, com poucos pacientes necessitando de hidratação intravenosa ou oral devido à diarreia.

Outros distúrbios gastrointestinais comumente relatados foram vômitos e dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e inferior), todos não graves, leves a moderados e, em geral, não limitantes da dose.

Distúrbios hepatobiliares

As reações adversas hepáticas mais comuns foram aumentos na bilirrubina sanguínea, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST e ALT). A maioria delas foi de gravidade leve a moderada. A interrupção do tratamento devido a aumentos nos testes de função hepática foi

observada em pacientes com PFIC tratados com odevixibate. A maioria das excursões nos valores de ALT, AST e bilirrubina também foi considerada relacionada à doença subjacente, bem como a doenças virais ou infecciosas concomitantes intermitentes, que são comuns na idade dos pacientes, portanto, recomenda-se o monitoramento dos testes de função hepática.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Devido à diminuição da liberação de ácidos biliares no intestino e à má absorção, os pacientes com PFIC correm o risco de apresentar deficiência de vitaminas lipossolúveis. Foram observadas reduções nos níveis de vitaminas durante o tratamento de longo prazo com odevixibate. A maioria desses pacientes respondeu à suplementação vitamínica adequada. Em geral, poucos pacientes apresentaram deficiência de vitaminas lipossolúveis refratária à suplementação. Esses eventos foram de intensidade leve e não levaram à descontinuação do odevixibate.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas observadas na pós-comercialização foram consistentes com as observadas nos estudos clínicos. Os dados são insuficientes para fornecer uma estimativa da incidência na população de PFIC.

ALGS

A reação adversa mais comumente relatada foi a diarreia. Outras reações adversas relatadas foram vômitos e dor de estômago, aumentos leves a moderados nos testes de função hepática e reduções nos níveis de vitamina D e E.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos, utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muito rara ($< 1/10.000$)
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

A tabela 8 lista as reações adversas identificadas em estudos clínicos em pacientes com ALGS de até 16 anos de idade (mediana de 5 anos e 8 meses).

Tabela 8: Frequência de reações adversas em pacientes com ALGS

Classe de sistema e órgãos MEDRA	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	diarreia, dor abdominal ^a
	Comum	vômito
Distúrbios hepatobiliares	Comum	hepatomegalia, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamil transferase aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada
Distúrbios do local de metabolismo e nutrição	Muito comum	deficiência de vitamina D
	Comum	deficiência de vitamina E

^a Inclui dor abdominal superior

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

A reação adversa ao medicamento relatada com mais frequência foi diarreia, em sua maioria, de gravidade leve a moderada e não graves. Poucos pacientes necessitaram de interrupção do tratamento e reidratação devido à diarreia. Outras reações adversas gastrointestinais foram relatos de dor abdominal e vômito, de gravidade leve a moderada e, na maioria dos casos, de duração limitada.

Distúrbios hepatobiliares

As reações adversas hepáticas mais comuns foram aumentos na bilirrubina sanguínea, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamil transferase. (ALT, AST e GGT). A maioria dessas excursões foi de gravidade leve e não grave, e os aumentos não foram indicativos de lesão hepática induzida pelo medicamento. Foram observadas elevações nas enzimas hepáticas e nos níveis de bilirrubina devido à fisiopatologia hepática subjacente de ALGS, portanto, recomenda-se o monitoramento dos testes de função hepática.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Devido à diminuição de liberação de ácidos biliares no intestino e ao risco de má absorção, os pacientes pediátricos com ALGS com colestase crônica correm o risco de deficiência de vitaminas lipossolúveis, mesmo com suplementação. Foram observadas reduções nos níveis de vitaminas durante o tratamento de longo prazo com odevixibate. A maioria desses pacientes respondeu à suplementação vitamínica adequada. Em geral, poucos pacientes apresentaram deficiências de vitaminas lipossolúveis que foram refratárias à suplementação. Esses eventos foram de intensidade leve e não levaram à interrupção ou descontinuação do odevixibate.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma superdose pode resultar em sintomas resultantes de um exagero dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento, principalmente diarreia e efeitos gastrointestinais.

A dose máxima administrada a indivíduos saudáveis em ensaios clínicos foi 10.000 mcg de odevixibate como dose única, sem quaisquer consequências adversas.

No caso de uma superdose, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e instituídas medidas de apoio, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6977.0005

Registrado e Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Praça Professor José Lannes, 40 – cj 101

04571-100, São Paulo- SP

CNPJ 07.718.721/0001-80



Produzido por:

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

França

Embalado por:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial State

Portadown, Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Reino Unido (Irlanda do Norte)



sac.brasil@ipsen.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/06/2026.

CCDS v7

VPS V03.1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal S, Lal BB, Rawat D, Rastogi A, Bharathy KG, Alam S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in Indian Children: Clinical Spectrum and Outcome. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(3):203-208.
2. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. *Clinics in liver disease*. 2022;26(3):355- 370.
3. Al-Dury S, Wahlstrom A, Wahlin S, et al. Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6658.
4. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):241-252.
5. Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK, Whittington PF. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(2):128-133.
6. Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, Knisely AS, Nemeth A, Fischler B. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):494-499.
7. Baghdasaryan A, Fuchs CD, Osterreicher CH, et al. Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2016;64(3):674-681.
8. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):20-36.
9. Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, et al. Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(1):66-70.
10. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(4):643-655.
11. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun*. 2018a;2(5):515-528.
12. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018b;22(4):657-669.
13. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(11):1157-1162.
14. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1977;52(5):360-367.
15. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010;51(5):1645-1655.
16. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:1.
17. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, et al. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(36):33920-33927.
18. Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022

19. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999;29(3):822-829.
20. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology*. 2002;35(6):1501-1506.
21. Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med*. 2008;14(3):299-305.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267.
23. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(1):154-168.
24. Galeazzi R, Lorenzini I, Orlandi F. Rifampicin-induced elevation of serum bile acids in man. *Digestive diseases and sciences*. 1980;25(2):108-112.
25. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988;94(2):488-493.
26. Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentrations in chronic cholestatic liver disease. *Gut*. 1990;31(1):96-99.
27. Goldberg A, Mack CL. Inherited Cholestatic Diseases in the Era of Personalized Medicine. *Clinical liver disease*. 2020;15(3):105-109.
28. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med*. 2018;10:95-104.
29. Hägermark O. Peripheral and central mediators of itch. *Skin pharmacology : the official journal of the Skin Pharmacology Society*. 1992;5(1):1-8.
30. Harpavat S, Hawthorne K, Setchell KDR, et al. Serum bile acids as a prognostic biomarker in biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Hepatology*. 2022.
31. Hellerstein S. Fluids and electrolytes: physiology. *Pediatrics in review*. 1993;14(2):70-79.
32. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World journal of hepatology*. 2019;11(5):450-463.
33. Henriksen NT, Drablos PA, Aagaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child*. 1981;56(8):622-627.
34. Hilton MJ, Tu X, Wu X, et al. Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation. *Nat Med*. 2008;14(3):306-314.
35. Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:2584-2598.
36. Hori T, Egawa H, Takada Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant*. 2011;25(5):776-785.
37. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(6):570-578.
38. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2000;4(4):753-763.
39. Junge N, Dingemann J, Petersen C, et al. [Biliary atresia and congenital cholestatic syndromes:

- Characteristics before, after and during transition]. *Internist (Berl)*. 2018;59(11):1146-1156.
40. Kamath B, Mack C. From Hepatocyte to Cholangiocyte: The Remarkable Potential of Transdifferentiation to Treat Cholestatic Diseases. *Hepatology*. 2019;69(4):1828-1830.
 41. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(2):148-156.
 42. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003 ;40(12) :891-895.
 43. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(1):11-15.
 44. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. 2020;4(3):387-398.
 45. Kamath BM, Yin W, Miller H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl*. 2012;18(8):940-948.
 46. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):525-537.
 47. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet*. 1997;34(2):152- 157.
 48. Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, Oude Elferink RP, Jacquemin E, Beuers U. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(4):530-535.
 49. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010;139(3):1008-1018, 1018.e1001.
 50. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Frontiers in medicine*. 2020;7:149.
 51. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.
 52. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*. 2016;6(2):278-290.
 53. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3522-3528.
 54. Merz M, Lee KR, Kullak-Ublick GA, Brueckner A, Watkins PB. Methodology to assess clinical liver safety data. *Drug Saf*. 2014;37 Suppl 1:S33-45.
 55. Miethke AG, Zhang W, Simmons J, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. *Hepatology*. 2016;63(2):512-523.
 56. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):3-10.
 57. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):424-431.
 58. Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groenlandica: an epidemiological, clinical and genetic study. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63 Suppl 2:192-194.
 59. Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for

Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(3):235-242.

60. Parks D, Lin X, Painter JL, et al. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(6):571-578.61. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2010;53(1):170-178.

62. Pawlowska J, Socha P, Jankowska I. Factors affecting catch-up growth after liver transplantation in children with cholestatic liver diseases. *Ann Transplant.* 2010;15(1):72- 76.

63. Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clinical liver disease.* 2020;15(3):120-124.

64. Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(4):450-457.

65. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;50(3):436-439.

66. Rifadin™ Prescribing Information. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S. LLC. 2020.

67. Rifampicin Summary of Product Characteristics. Mumbai, India: Macleods Pharmaceuticals Ltd. 2017.

68. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2012;47(3):501-505.

69. Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clinical Genetics.* 2017;92(1):52-61.

70. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, et al. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2012;55(5):587-591.

71. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018;8(2):140-147.

72. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):25-36.

73. Tam PKH, Yiu RS, Lendahl U, Andersson ER. Cholangiopathies - Towards a molecular understanding. *EBioMedicine.* 2018;35:381-393.

74. Truong JK, Bennett AL, Klindt C, et al. Ileal bile acid transporter inhibition in Cyp2c70 KO mice ameliorates cholestatic liver injury. *J Lipid Res.* 2022;63(9):100261.

75. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):251-257.

76. Tzakis AG, Reyes J, Tepetes K, Tzoracoleftherakis V, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation for Alagille's syndrome. *Arch Surg.* 1993;128(3):337-339.77. van Wessel D, Thompson R, Gonzales E, et al. Factors associated with the natural course of disease in FIC1-deficiency: Results from the global NAPPED consortium. Oral presentation presented at ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 52nd Annual Meeting; 5-8 Jun, 2019; Glasgow, United Kingdom.

78. van Wessel D, Thompson R, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020;73(1):84-93.

79. Vandriel S, Li L, She H, et al. Clinical Features and Natural History of 1154 Alagille Syndrome Patients: Results from the International Multicenter GALA Study Group. *Journal of Hepatology.*

2020;73:S554-S555.

80. Vandriel SM, Li LT, She H, et al. Natural History of Liver Disease in a Large International Cohort of Children with Alagille syndrome: Results from The GALA Study. *Hepatology*. 2022.

81. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(2):134-141.

82. Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M, et al. Serum Autotaxin is a Marker of the Severity of Liver Injury and Overall Survival in Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Sci Rep*. 2016;6:30847.

83. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):216-221.

Histórico de Alteração da Bula – Bylvay®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2024	0401171/24-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/12/2021	8470975/21-8	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	05/06/2023	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	200, 400, 600 e 1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30
10/12/2024	1687391/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/04/2024	0474982/24-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	09/12/2024	<u>VP</u> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>VPS</u> 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200, 400, 600 e 1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Histórico de Alteração da Bula – Bylvay®

12/02/2025	0201446/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/02/2025	0201446/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/02/2025	<u>VP</u> DIZERES LEGAIS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>VPS</u> DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200, 400, 600 e 1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30
29/06/2026	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/06/2026	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/06/2026	<u>VP</u> COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? <u>VPS</u> COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CONDIÇÕES DE	VP/VPS	200, 400, 600 e 1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Histórico de Alteração da Bula – Bylvay®

							ARMAZENAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	--	--