

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BYLVAY de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de BYLVAY. BYLVAY (odevixibat) cápsulas, para uso por vía oral BYLVAY (odevixibat) gránulos orales
Aprobación inicial en EE. UU.: 2021

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Contraindicaciones (4) 03/2025
Advertencias y precauciones (5.1) 03/2025
Advertencias y precauciones (5.3) 12/2025

-----INDICACIONES Y USO-----

BYLVAY es un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (ileal bile acid transporter, IBAT) indicado para:
Colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)

- El tratamiento del prurito en pacientes de 3 meses de edad y mayores con colestasis intrahepática familiar progresiva (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC). (1.1)

Limitación de uso:

BYLVAY no se recomienda en un subgrupo de pacientes con PFIC tipo 2 con variantes específicas de ABCB11 que provocan ausencia completa o no funcional de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares. (12.5, 14.1)

Síndrome de Alagille (ALGS)

- El tratamiento del prurito colestásico en pacientes de 12 meses de edad y mayores con síndrome de Alagille (Alagille syndrome, ALGS). (1.2)

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

Dosis recomendada

PFIC:

- Pacientes de 3 meses y mayores: 40 µg/kg administrados por vía oral una vez al día. (2.1)
- Si no hay mejoría en el prurito después de 3 meses, se puede aumentar la dosis en incrementos de 40 µg/kg hasta 120 µg/kg una vez al día, sin superar una dosis diaria de 6 mg/día. (2.1)

ALGS:

- Pacientes de 12 meses y mayores: 120 µg/kg administrados por vía oral una vez al día. (2.2)
- Instrucciones de preparación y administración
 - Administre BYLVAY por la mañana con una comida. (2.4)
 - No triture ni mastique las cápsulas. (2.4)
 - Consulte la información de prescripción completa para ver las instrucciones de preparación y administración. (2.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Gránulos orales: 200 mcg, 600 mcg (3)
- Cápsulas: 400 mcg, 1200 mcg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Pacientes con eventos previos o activos de descompensación hepática (p. ej., hemorragia varicosa, ascitis, encefalopatía hepática). (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Hepatotoxicidad:** obtener pruebas hepáticas al inicio y monitorear a los pacientes con frecuencia durante los primeros 6 a 8 meses después de iniciar la terapia, y según esté clínicamente indicado en lo sucesivo durante el tratamiento. Si se producen anomalías en las pruebas hepáticas o signos de hepatitis clínica, considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. En caso de anomalías persistentes o recurrentes en las pruebas hepáticas en relación con el inicio, discontinuar BYLVAY. Monitorear con más frecuencia a los pacientes con cirrosis compensada o hipertensión portal. Discontinuar en forma permanente BYLVAY si se produce descompensación hepática. (2.3, 5.1)
- Diarrea:** tratar la deshidratación. Puede ser necesario interrumpir o discontinuar el tratamiento en caso de diarrea persistente. (5.2)
- Deficiencia de vitaminas liposolubles (FSV):** obtener los niveles iniciales y monitorear durante el tratamiento. Suplementar con vitaminas liposolubles (Fat-Soluble Vitamin, FSV) si se observa deficiencia. Si la deficiencia de FSV persiste o empeora, a pesar de la suplementación con FSV, considerar la discontinuación del tratamiento con BYLVAY.
 - Fractura: Considere interrumpir el tratamiento con BYLVAY. Suplementar con FSV si está indicado.
 - Sangrado: Interrumpir el tratamiento con BYLVAY. Optimizar el tratamiento de la deficiencia de FSV y considerar reiniciar el BYLVAY una vez que el paciente esté clínicamente estable. (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

PFIC: las reacciones adversas más frecuentes (>2 %) son anomalías en las pruebas hepáticas, diarrea, dolor abdominal, vómitos y deficiencia de vitaminas liposolubles. (6.1)

ALGS: las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) son diarrea, dolor abdominal, hematomas y pérdida de peso. (6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. llamando al 1-855-463-5127 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Embarazo: según los datos en animales, puede causar malformaciones cardíacas (8.1)

Consulte el **sección 17** para ver la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)
- 1.2 Síndrome de Alagille (ALGS)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada para la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) en pacientes de 3 meses de edad y mayores
- 2.2 Dosis recomendada para el síndrome de Alagille (ALGS) en pacientes de 12 meses de edad y mayores
- 2.3 Modificación de la dosis para el tratamiento de las reacciones adversas
- 2.4 Instrucciones de preparación y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Diarrea
- 5.3 Deficiencia de vitaminas liposolubles

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Resinas de unión a ácidos biliares

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.5 Farmacogenómica

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 PFIC
- 14.2 ALGS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)

BYLVAY está indicado para el tratamiento del prurito en pacientes de 3 meses de edad y mayores con PFIC.

Limitaciones de uso

- BYLVAY no se recomienda en un subgrupo de pacientes con PFIC tipo 2 con variantes específicas de ABCB11 que provocan ausencia completa o no funcional de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares (bile salt export pump, BSEP) (consultar Farmacología clínica [12.5] y Estudios clínicos [14.1]).

1.2 Síndrome de Alagille (ALGS)

BYLVAY está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes de 12 meses de edad y mayores con ALGS.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada para la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) en pacientes de 3 meses de edad y mayores

- La dosis recomendada de BYLVAY es de 40 µg/kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana con una comida. La Tabla 1 a continuación muestra la dosis recomendada una vez al día por peso corporal.
- Si no hay mejoría en el prurito después de 3 meses, se puede aumentar la dosis en incrementos de 40 µg/kg hasta 120 µg/kg una vez al día, sin superar una dosis diaria de 6 mg/día.
- Los gránulos orales de BYLVAY están indicados para su uso en pacientes que pesan menos de 19.5 kilogramos.
- Las cápsulas de BYLVAY están indicadas para su uso en pacientes que pesan 19.5 kilogramos o más.

Tabla 1. Dosis recomendada para PFIC en pacientes de 3 meses de edad y mayores (40 µg/kg/día)

Peso corporal (kg)	Dosis de una vez al día (µg)
7.4 o menos	200
7.5 a 12.4	400
12.5 a 17.4	600
17.5 a 25.4	800
25.5 a 35.4	1,200
35.5 a 45.4	1,600
45.5 a 55.4	2,000
55.5 o más	2,400

2.2 Dosis recomendada para el síndrome de Alagille (ALGS) en pacientes de 12 meses de edad y mayores

- La dosis recomendada de BYLVAY es de 120 µg/kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana con una comida. La Tabla 2 a continuación muestra la dosis recomendada una vez al día por peso corporal.
- Los gránulos orales de BYLVAY están indicados para su uso en pacientes que pesan menos de 19.5 kilogramos.

- Las cápsulas de BYLVAY están indicadas para su uso en pacientes que pesan 19.5 kilogramos o más.

Tabla 2. Dosis recomendada para ALGS en pacientes de 12 meses de edad y mayores (120 µg/kg/día)

Peso corporal (kg)	Dosis de una vez al día (µg)
7.4 o menos	600
7.5 a 12.4	1,200
12.5 a 17.4	1,800
17.5 a 25.4	2,400
25.5 a 35.4	3,600
35.5 a 45.4	4,800
45.5 a 55.4	6,000
55.5 o más	7,200

2.3 Modificación de la dosis para el tratamiento de las reacciones adversas

Tolerabilidad para el síndrome de Alagille (ALGS)

Se puede considerar la reducción de la dosis a 40 µg/kg/día (Tabla 1) si se producen problemas de tolerabilidad sin otras causas. Una vez estabilizados los problemas de tolerabilidad, aumentar la dosis a 120 µg/kg/día.

Anomalías en las pruebas hepáticas

Establecer el patrón inicial de variabilidad de las pruebas hepáticas antes de iniciar BYLVAY, de modo que se puedan identificar posibles signos de lesión hepática. Monitorear las pruebas hepáticas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], bilirrubina total [BT], bilirrubina directa [BD] e índice internacional normalizado [international normalized ratio, INR]) durante el tratamiento con BYLVAY. Interrumpir BYLVAY en caso de nueva aparición de anomalías en las pruebas hepáticas o si se observan síntomas compatibles con una hepatitis clínica (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

Una vez que las anomalías en las pruebas hepáticas vuelvan a los valores iniciales o se estabilicen con un nuevo valor inicial, considerar reiniciar BYLVAY en la dosis recomendada (*consultar Dosis y administración [2.1, 2.2]*). Considerar la discontinuación permanente de BYLVAY si reaparecen las anomalías en las pruebas hepáticas.

Discontinuar BYLVAY de forma permanente si un paciente tiene un evento de descompensación hepática (p. ej., hemorragia varicosa, ascitis, encefalopatía hepática).

2.4 Instrucciones de preparación y administración

- Los pacientes que reciben resinas de unión a ácidos biliares deben tomar BYLVAY al menos 4 horas antes o 4 horas después de recibir una resina de unión a ácidos biliares (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1]*).
- No triture ni mastique las cápsulas.

Gránulos orales:

- Mezcle el contenido de la cápsula de los gránulos orales en un alimento blando o en un líquido (como se describe más abajo).

- Deseche las cápsulas vacías. No permita que su hijo trague las cápsulas enteras. Debe abrirlas para tomar los gránulos de su interior.

Instrucciones de administración para pacientes capaces de tragar alimentos blandos:

1. Administre BYLVAY con la primera comida de la mañana.
2. Ponga en un tazón una pequeña cantidad (hasta 2 cucharadas [30 ml]) de un alimento blando (puré de manzana, avena, puré de banana o zanahoria, pudín de chocolate o arroz). Mantenga el alimento blando a una temperatura ambiente o más fría.
3. Abra la cápsula que contiene los gránulos orales y vacíe el contenido en el tazón con alimentos blandos. Golpee suavemente la cápsula de los gránulos orales para asegurarse de que se haya esparcido todo el contenido.
4. Si la dosis requiere más de una cápsula de gránulos orales, repita el paso 3.
5. Mezcle suavemente hasta que esté bien esparcido y administre la dosis completa de inmediato.
6. Después de la dosis, proporcione leche materna, fórmula para bebés u otro líquido adecuado para la edad.
7. No guarde la mezcla para usarla en el futuro.
8. En el caso de los pacientes que no pueden tragar los alimentos blandos, consulte las instrucciones a continuación.

Instrucciones de administración con líquidos (con una jeringa de dosificación oral):

1. Administre BYLVAY con la primera comida de la mañana.
2. Abra la cápsula que contiene los gránulos orales y vacíe el contenido en un vaso mezclador pequeño. Golpee suavemente la cápsula que contiene los gránulos orales para asegurarse de que se haya vaciado todo el contenido en el vaso mezclador.
3. Si la dosis requiere más de una cápsula de gránulos orales, repita el paso 2.
4. Agregue 1 cucharadita (5 ml) de líquido adecuado para la edad (por ejemplo, leche materna, fórmula para bebés o agua).
5. Deje que los gránulos se asienten en el líquido durante aproximadamente 5 minutos para que se humedezcan bien. RECORDATORIO: los gránulos orales no se disolverán en el líquido.
6. Después de 5 minutos, coloque toda la punta de la jeringa oral en el vaso mezclador. Tire lentamente del émbolo de la jeringa para extraer la mezcla de líquido/gránulos en la jeringa. Empuje suavemente el émbolo hacia abajo de nuevo para volver a expulsar la mezcla de líquido/gránulos al vaso mezclador. Haga esto de 2 a 3 veces para asegurarse de que los gránulos se mezclen completamente en el líquido.
7. Extraiga todo el contenido en la jeringa oral tirando del émbolo en el extremo de la jeringa.
8. Coloque la punta de la jeringa en la parte delantera de la boca del paciente entre la lengua y el costado de la boca, y empuje suavemente el émbolo hacia abajo para expulsar la mezcla de líquido/gránulos entre la lengua y el costado de la boca de su hijo. No expulse la mezcla de líquido/gránulos en la parte posterior de la garganta del niño, ya que esto podría provocar arcadas o atragantamiento.
9. No administre la mezcla con un biberón o un “vaso con boquilla” porque los gránulos orales no pasarán por la abertura. Los gránulos orales no se disolverán en el líquido.
10. Después de la dosis, proporcione leche materna, fórmula para bebés u otro líquido adecuado para la edad.
11. Si queda algo de la mezcla de líquido/gránulos en el vaso mezclador, repita los pasos 7 y 8 hasta que se haya administrado toda la dosis.

12. Mire la boca del niño para asegurarse de que haya tragado toda la mezcla de líquido/gránulos.

Cápsulas:

Instrucciones de administración:

1. Tómela por la mañana con una comida.
2. Trague la cápsula entera con un vaso de agua.
3. Como alternativa, para los pacientes que no pueden tragar las cápsulas enteras, las cápsulas de BYLVAY pueden abrirse, espolvorearse y mezclarse con una pequeña cantidad de un alimento blando, o mezclarse con un líquido adecuado para la edad. Siga las instrucciones anteriores para los gránulos orales a fin de preparar y administrar dicha mezcla. .

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Gránulos orales:
 - 200 µg: cápsula con tapa opaca de color marfil y cuerpo opaco de color blanco; con la leyenda "A200" impresa (tinta negra).
 - 600 µg: cápsula con tapa y cuerpo opacos de color marfil; con la leyenda "A600" impresa (tinta negra).
- Cápsulas:
 - 400 µg: cápsula con tapa opaca de color naranja medio y cuerpo opaco de color blanco; con la leyenda "A400" impresa (tinta negra).
 - 1200 µg: cápsula con tapa y cuerpo opacos de color naranja medio; con la leyenda "A1200" impresa (tinta negra).

4 CONTRAINDICACIONES

Los inhibidores del IBAT, incluido BYLVAY, están contraindicados en pacientes con eventos de descompensación hepática previos o activos (p. ej., hemorragia varicosa, ascitis, encefalopatía hepática) (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

El tratamiento con BYLVAY se asocia con un potencial de lesión hepática inducida por fármacos (drug-induced liver injury, DILI).

En los ensayos de PFIC y ALGS, se produjeron elevaciones emergentes del tratamiento en las pruebas hepáticas o empeoramiento de las pruebas hepáticas. De los seis pacientes que experimentaron DILI, dos se sometieron a trasplante de hígado.

Obtener pruebas hepáticas al inicio porque algunos pacientes con ALGS y PFIC tienen pruebas hepáticas anormales al inicio. Monitorear con frecuencia a los pacientes durante los primeros 6 a 8 meses después de iniciar la terapia, y luego, según esté clínicamente indicado durante el tratamiento con BYLVAY. Monitorear para detectar aumentos en las pruebas hepáticas, el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con el hígado y signos físicos de descompensación hepática. Si se producen anomalías en las pruebas hepáticas o signos de hepatitis clínica en ausencia de otras causas, considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Discontinuar en forma permanente BYLVAY si un paciente experimenta lo siguiente:

- Anomalías persistentes o recurrentes en las pruebas hepáticas.
- Signos y síntomas compatibles con hepatitis clínica después de la reexposición.
- Un evento de descompensación hepática.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de BYLVAY en pacientes con cirrosis descompensada. Monitorear con más frecuencia a los pacientes con cirrosis compensada o hipertensión portal, y discontinuar BYLVAY si se produce descompensación hepática. Los inhibidores del IBAT, incluido BYLVAY, están contraindicados en pacientes con eventos de descompensación hepática previos o activos (*consultar Contraindicaciones [4]*).

5.2 Diarrea

En el ensayo 1, se informó diarrea en pacientes con PFIC en 2 (10 %) pacientes tratados con placebo, 9 (39 %) pacientes tratados con BYLVAY 40 µg/kg/día y 4 (21 %) pacientes tratados con BYLVAY 120 µg/kg/día. La interrupción del tratamiento debido a diarrea se produjo en 2 pacientes con 3 eventos durante el tratamiento con BYLVAY 120 µg/kg/día. La interrupción del tratamiento debido a diarrea osciló entre 3 y 7 días (*consultar Reacciones adversas [6.1]*). Un paciente tratado con BYLVAY 120 µg/kg/día se retiró del ensayo 1 debido a diarrea persistente.

En el ensayo 3, se informó diarrea en pacientes con ALGS en 1 paciente tratado con placebo (6 %) y en 10 (29 %) pacientes tratados con BYLVAY (*consultar Reacciones adversas [6.1]*). Ningún paciente interrumpió o discontinuó de forma permanente BYLVAY debido a diarrea.

En caso de diarrea, monitorear para ver si hay deshidratación y tratar rápidamente. Interrumpir la dosificación de BYLVAY si un paciente tiene diarrea persistente. Reiniciar BYLVAY en 40 µg/kg/día cuando se resuelva la diarrea y aumentar la dosis según lo tolerado, si corresponde. Si la diarrea persiste y no se identifica una etiología alternativa, interrumpir el tratamiento con BYLVAY.

5.3 Deficiencia de vitaminas liposolubles

BYLVAY puede afectar de manera adversa la absorción de las vitaminas liposolubles (FSV). Entre las FSV se incluyen las vitaminas A, D, E y K (que se miden utilizando los niveles del INR). Los pacientes con PFIC y ALGS pueden tener deficiencia de FSV al inicio y con frecuencia se suplementan con FSV.

En el ensayo 1 en pacientes con PFIC, se informó nueva aparición o empeoramiento de una deficiencia existente de FSV en 1 (5 %) paciente tratado con placebo y en 3 (16 %) pacientes tratados con BYLVAY 120 µg/kg/día; ninguno de los pacientes tratados con BYLVAY 40 µg/kg/día tuvo nueva aparición o empeoramiento de una deficiencia existente de FSV.

En el ensayo 3 en pacientes con ALGS, se informó nueva aparición o empeoramiento de una deficiencia existente de FSV en 3 (17.6 %) pacientes tratados con placebo y en 3 (8.6 %) pacientes tratados con BYLVAY (*consultar Reacciones adversas [6.1]*).

Obtener los niveles séricos de FSV al inicio y monitorear durante el tratamiento, junto con cualquier manifestación clínica de deficiencia de FSV. Si se diagnostica deficiencia de FSV, suplementar con FSV. Si la deficiencia de FSV persiste o empeora a pesar de la suplementación adecuada de FSV, considerar la discontinuación permanente de BYLVAY según el equilibrio de riesgo-beneficio.

Si se producen complicaciones de la deficiencia de FSV, considerar la interrupción del tratamiento con BYLVAY y volver a evaluar para garantizar una suplementación adecuada con FSV. Considerar reiniciar el BYLVAY una vez que el paciente esté clínicamente estable.

Fractura ósea

Se han observado acontecimientos de fractura en pacientes tratados con BYLVAY en dos estudios

abiertos posteriores a la comercialización (5 % en pacientes con PFIC y 4 % en pacientes con ALGS) [ver *Reacciones adversas (6)*]. Si se produce una fractura, considere interrumpir el tratamiento con BYLVAY y suplementar con FSV si está indicado.

Sangrado

Interrumpir el tratamiento con BYLVAY si se produce sangrado. Optimizar el tratamiento de la deficiencia de FSV y considerar reiniciar el BYLVAY una vez que el paciente esté clínicamente estable.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Diarrea (*consultar Advertencias y precauciones [2]5.2*).
- Deficiencia de vitaminas liposolubles (*consultar Advertencias y precauciones [5.3]*).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en circunstancias muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios clínicos de PFIC

El ensayo 1 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas con dos niveles de dosis de BYLVAY (40 µg/kg y 120 µg/kg) administrados una vez al día (*consultar Estudios clínicos (14.1)*). Sesenta y dos pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir uno de los siguientes:

- BYLVAY 40 µg/kg/día (n = 23)
- BYLVAY 120 µg/kg/día (n = 19)
- Placebo (n = 20)

La Tabla 3 resume la frecuencia de las reacciones adversas informadas en ≥ 2 % y a una tasa mayor que el placebo en pacientes tratados con BYLVAY en el ensayo 1. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el ensayo 1 incluyeron diarrea, anomalías en las pruebas hepáticas, vómitos, dolor abdominal y deficiencia de vitaminas liposolubles.

Tabla 3. Reacciones adversas frecuentes^a de un estudio clínico de BYLVAY en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (ensayo 1)

Reacción adversa	Placebo N = 20 n (%)	BYLVAY 40 µg/kg/día N = 23 n (%)	BYLVAY 120 µg/kg/día N = 19 n (%)
Diarrea	2 (10 %)	9 (39 %)	4 (21 %)
Aumento de las transaminasas (ALT, AST)	1 (5 %)	3 (13 %)	4 (21 %)
Vómitos	0	4 (17 %)	3 (16 %)
Dolor abdominal	0	3 (13 %)	3 (16 %)
Aumento de la bilirrubina en sangre	2 (10 %)	3 (13 %)	2 (11 %)
Deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E)	1 (5 %)	0	3 (16 %)
Esplenomegalia	0	0	2 (11 %)
Colelitiasis	0	0	1 (5 %)
Deshidratación	0	0	1 (5 %)
Fractura	0	1 (4 %)	0

^a Reacciones adversas que se produjeron en ≥2 % de los pacientes tratados con BYLVAY

El ensayo 2 es un estudio abierto de un solo grupo en 116 pacientes con PFIC de tipos 1, 2, 3, 4 y 6; también se incluyó a cuatro pacientes con colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC). BYLVAY 40 o 120 mcg/kg/día se administró una vez al día durante 72 semanas, con la opción de continuar el tratamiento más allá de 72 semanas.

Las reacciones adversas fueron similares a las observadas en el ensayo 1. Sin embargo, se notificaron fracturas en un total de 6 pacientes (5 %) en el ensayo 2. Las reacciones adversas observadas en el ensayo 2 además de las descritas en la tabla 3 incluyeron aumento del INR (16 %), epistaxis (9 %), estreñimiento (8 %), coagulopatía (3 %), cefalea (3 %), náuseas (3 %), exantema (3 %), anemia ferropénica (3 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2 %), tiempo de protrombina prolongado (2 %) y hemorragia varicosa, hemorragia estoma, hematoquecia y hemorragia rectal (<1 % cada una). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento fueron aumento de los niveles de bilirrubina, diarrea, progresión de la enfermedad, aumento del INR, irritabilidad y disminución del peso.

Hubo un total de 19 (16 %) pacientes que se sometieron a intervención quirúrgica en el ensayo 2, con un paciente que tuvo derivación biliar quirúrgica (surgical biliary diversion, SBD) seguida de trasplante de hígado, 15 pacientes que se sometieron a trasplante de hígado solo y tres pacientes que se sometieron solo a una SBD. En total, 11 de los 19 pacientes se sometieron a estas intervenciones quirúrgicas antes de la semana 72.

Estudios clínicos de ALGS

El ensayo 3 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas con un nivel de dosis única de BYLVAY (120 µg/kg) administrado una vez al día (*consultar Estudios clínicos [14.2]*). Cincuenta y dos pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir uno de los siguientes:

- BYLVAY 120 µg/kg/día (n = 35)
- Placebo (n = 17)

La Tabla 4 resume la frecuencia de las reacciones adversas en pacientes con ALGS informadas en ≥5 % y a una tasa mayor que el placebo en pacientes tratados con BYLVAY en el ensayo 3. Ningún paciente discontinuó el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el ensayo 3 incluyeron diarrea, dolor abdominal,

hematomas y pérdida de peso.

Tabla 4. Reacciones adversas frecuentes^a de un estudio clínico de BYLVAY en pacientes con síndrome de Alagille (ensayo 3)

Reacción adversa	Placebo N = 17 n (%)	BYLVAY 120 µg/kg/día N = 35 n (%)
Diarrea	1 (6 %)	10 (29 %)
Dolor abdominal	1 (6 %)	5 (14 %)
Hematomas	0	3 (9 %)
Pérdida de peso	0	2 (6 %)

^a Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con BYLVAY.

El ensayo 4 es un estudio abierto de un solo grupo en 50 pacientes pediátricos con ALGS. BYLVAY 120 mcg/kg/día se administró una vez al día durante 72 semanas, con la opción de continuar más allá de las 72 semanas. Las reacciones adversas observadas en el ensayo 4 además de las descritas en la tabla 4 incluyeron deficiencia de FSV (deficiencia de vitamina D [14 %], deficiencia de vitamina E [10 %], deficiencia de vitamina K [6 %]), aumento de ALT (6 %), cefalea (6 %), aumento del INR (6 %), aumento de la bilirrubina en sangre (4 %), aumento de AST (4 %), coagulopatía (4 %), fractura (4 %), náuseas, vómitos, hematemesis, hematoquezia, epistaxis y estreñimiento (2 % cada una). El motivo más frecuente para la interrupción del tratamiento con BYLVAY fue el aumento de los niveles de bilirrubina. Un paciente se sometió a trasplante de hígado en el ensayo 4 antes de la semana 72 sin que ninguno de los pacientes se sometiera a SBD.

Hepatotoxicidad

El tratamiento con BYLVAY se asocia con un potencial de DILI.

En los ensayos de PFIC y ALGS, se produjeron elevaciones emergentes del tratamiento en las pruebas hepáticas o empeoramiento de las pruebas hepáticas. De los seis pacientes que experimentaron DILI, dos se sometieron a trasplante de hígado.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del BYLVAY. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, trasplante de hígado.

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución de la hemoglobina.

Trastornos del sistema nervioso: hemorragia extraaxial (hemorragia subdural).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Resinas de unión a ácidos biliares

Administrar resinas de unión a ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colesevelam o colestipol) al menos 4 horas antes o 4 horas después de la administración de BYLVAY (*consultar Dosis y administración [2][2.3]*). Las resinas de unión a ácidos biliares pueden unirse al odevixibat en el intestino, lo que puede reducir la eficacia de BYLVAY.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos humanos limitados sobre el uso de BYLVAY en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas mayores, aborto espontáneo o resultados adversos en el desarrollo. Según los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, BYLVAY puede causar malformaciones cardíacas cuando un feto se ve expuesto durante el embarazo. En conejas preñadas tratadas por vía oral con odevixibat durante la organogénesis, se produjo un aumento de la incidencia de malformaciones en el corazón fetal, los vasos sanguíneos grandes y otros lugares vasculares con todas las dosis; la exposición sistémica materna a la dosis más baja fue 2.1 veces la dosis máxima recomendada (*consultar Datos*).

Odevixibat puede inhibir la absorción de vitaminas liposolubles. La FSV es esencial para el crecimiento y el desarrollo fetales normales. Vigilar a las pacientes embarazadas por si presentan deficiencia de la FSV y complementar según sea necesario. Durante el embarazo puede ser necesario un aumento de la suplementación de las FSV [*ver Advertencias y precauciones (5.3) y Consideraciones clínicas*]. Considere la necesidad de BYLVAY por parte de la mujer, los posibles riesgos relacionados con el fármaco para el feto y los posibles resultados adversos del PFIC materno y la ALGS no tratados.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Existe un estudio de seguridad en el embarazo que monitorea los desenlaces de embarazos en mujeres expuestas a BYLVAY durante el embarazo. Las mujeres embarazadas expuestas a BYLVAY, o sus proveedores de atención médica, deben informar la exposición a BYLVAY llamando al 1-855-463-5127.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Odevixibat puede inhibir la absorción de vitaminas liposolubles (FSV). Vigilar a las pacientes embarazadas por si presentan deficiencia de la FSV y complementar según sea necesario. Durante el embarazo puede ser necesario un aumento de la suplementación de las FSV *ver (Advertencias y precauciones [5.3])*.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal, conejas preñadas recibieron dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Los fetos de todos los grupos maternos tratados con odevixibat mostraron un aumento de las malformaciones cardiovasculares, que incluían corazón de 5 cavidades, ventrículo pequeño, aurícula grande, defecto del tabique ventricular, válvula aórtica deforme, arco aórtico dilatado, arco aórtico retroesofágico y en el lado derecho, fusión del arco aórtico y el tronco pulmonar, atresia del conducto arterioso y ausencia de arteria subclavia. Estas malformaciones se produjeron con 2.1 veces la dosis máxima recomendada y más, según el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo). Se ha demostrado que el odevixibat atraviesa la placenta en ratas preñadas.

No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal tras la administración oral de 100, 300 o 1,000 mg/kg/día en ratas preñadas durante la organogénesis. Se observó un aumento de las variaciones esqueléticas (osificación retardada/incompleta y costillas gruesas) con 1,000 mg/kg/día.

La exposición sistémica materna a odevixibat en la dosis máxima probada fue de 272 veces la dosis máxima recomendada, según el AUC.

No se observaron efectos adversos en el desarrollo posnatal en un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, en el que las ratas hembra fueron tratadas por vía oral con hasta 1,000 mg/kg/día durante la organogénesis hasta el final de la lactancia. El AUC materno del odevixibat a 1,000 mg/kg/día fue de 434 veces la dosis máxima recomendada, según el AUC.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

El odevixibat presenta una baja absorción tras la administración oral, y no se espera la exposición del lactante a BYLVAY a través de la leche materna a las dosis recomendadas (*consultar Farmacología clínica [2]12.3*). No hay datos sobre la presencia de odevixibat en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. BYLVAY puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles (*consultar Advertencias y precauciones [8]5.3*). Monitorear los niveles de vitaminas liposolubles y aumentar su ingesta, si se observa una deficiencia de FSV durante la lactancia. Se deben considerar los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia, junto con la necesidad clínica que tenga la madre de recibir BYLVAY y cualquier efecto adverso que pueda tener BYLVAY o la afección materna subyacente en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de BYLVAY en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad para el tratamiento del prurito en la PFIC. El uso de BYLVAY en este grupo etario está respaldado por la evidencia de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 62 pacientes con un diagnóstico confirmado de PFIC tipo 1 o tipo 2 (ensayo 1) y un ensayo de extensión abierto en pacientes con PFIC (ensayo 2) (*consultar Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.1]*).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BYLVAY para el tratamiento del prurito en la PFIC en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de BYLVAY en pacientes pediátricos de 12 meses a 17 años de edad para el tratamiento del prurito en el ALGS. El uso de BYLVAY en este grupo etario está respaldado por la evidencia de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 52 pacientes con un diagnóstico confirmado de ALGS (ensayo 3) y un ensayo de extensión abierto en pacientes con ALGS (ensayo 4) (*consultar Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.2]*).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BYLVAY para el tratamiento del prurito en el ALGS en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad.

8.5 Uso geriátrico

La PFIC y el ALGS son en su mayoría enfermedades de pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de BYLVAY no incluyeron a pacientes de 65 años o más de edad.

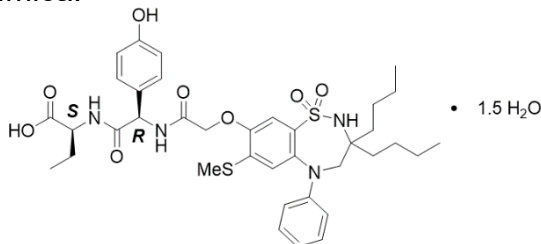
8.6 Deterioro hepático

Los pacientes con PFIC y ALGS pueden tener un deterioro de la función hepática. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de BYLVAY en pacientes con PFIC y ALGS, que tienen hipertensión portal clínicamente significativa, ni en pacientes con cirrosis descompensada

(consultar Dosis y administración [2.3], Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1] y Estudios clínicos [14]).

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de las cápsulas de BYLVAY (odevixibat) y de los gránulos orales de BYLVAY (odevixibat), un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT), es ácido (2S)-2-[[[(2R)-2-(2-[[[3,3-dibutil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ⁶,2,5-benzotiadiazepin-8il]oxi]acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino}butanoico, que está formulado como sesquihidrato con la siguiente estructura química:



La fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₄O₈S₂ x 1.5 H₂O, con un peso molecular de 768.0 g/mol (740.9 g/mol anhidro). El sesquihidrato de odevixibat es un sólido de color blanco a blanquecino. Su solubilidad en soluciones acuosas depende del pH y aumenta cuanto mayor es el pH.

BYLVAY se presenta para administración oral en forma de gránulos orales que contienen sesquihidrato de odevixibat equivalente a 200 µg o 600 µg de odevixibat, y en forma de cápsulas que contienen sesquihidrato de odevixibat equivalente a 400 µg o 1200 µg de odevixibat, y los siguientes excipientes: hipromelosa y celulosa microcristalina.

Las cubiertas de las cápsulas de los gránulos orales contienen hipromelosa, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Las cubiertas de las cápsulas contienen hipromelosa, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

La tinta de impresión contiene óxido ferrosuférrico/óxido de hierro negro y una capa de goma laca.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El odevixibat es un inhibidor reversible del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT). Disminuye la reabsorción de los ácidos biliares (principalmente las formas de sal) del íleon terminal.

El prurito es un síntoma frecuente en los pacientes con PFIC y ALGS; no se comprende por completo la fisiopatología del prurito en los pacientes con PFIC. Aunque se desconoce el mecanismo completo por el que el odevixibat mejora el prurito tanto en pacientes con PFIC como con ALGS, puede implicar la inhibición del IBAT, lo que provoca una disminución de la recaptación de sales biliares, según se observa por una disminución de los ácidos biliares séricos (consultar *Farmacología clínica* [12.2]).

12.2 Farmacodinámica

El odevixibat reduce los ácidos biliares séricos en pacientes con PFIC y ALGS.

En el ensayo 1, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas

realizado en 62 pacientes con un diagnóstico confirmado de PFIC tipo 1 o tipo 2, la mayoría de los pacientes (88.7 %) tenían niveles de ácidos biliares séricos elevados superiores a 100 mcmol/l al inicio (*consultar Estudios clínicos [14.1]*). Las concentraciones de ácidos biliares séricos se redujeron con respecto al inicio entre las 4 y 8 semanas del tratamiento con odevixibat en comparación con el tratamiento con placebo. Las concentraciones bajas de ácidos biliares séricos fluctuaron con el tiempo, pero generalmente se mantuvieron durante el tratamiento a lo largo de 24 semanas. El grado de disminución de los ácidos biliares séricos fue similar entre 40 µg/kg y 120 µg/kg.

El ensayo 3 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas realizado en 52 pacientes con un diagnóstico confirmado de ALGS a los que se administró tratamiento con BYLVAY 120 µg/kg una vez al día (*consultar Estudios clínicos [14.2]*). Al inicio, los ácidos biliares séricos eran variables y oscilaban entre 93 y 510 mcmol/l. Las concentraciones de ácidos biliares séricos se redujeron con respecto al inicio apenas en la semana 4 del tratamiento con odevixibat y, por lo general, la reducción se mantuvo durante el tratamiento a lo largo de 24 semanas.

12.3 Farmacocinética

En los pacientes pediátricos con PFIC, de 6 meses a 17 años de edad que recibieron BYLVAY 40 µg/kg o 120 µg/kg una vez al día con alimentos por la mañana, las concentraciones medibles de odevixibat oscilaron entre 0.06 ng/ml y 0.72 ng/ml, y las concentraciones de odevixibat estuvieron por debajo del límite de cuantificación (0.05 ng/ml) en la mayoría de las muestras de plasma.

En los pacientes pediátricos con ALGS que recibieron BYLVAY 120 µg/kg una vez al día con alimentos por la mañana, las concentraciones medibles de odevixibat oscilaron entre 0.05 ng/ml y 3.4 ng/ml.

Tras una administración oral única y repetida de odevixibat de 0.1 mg a 3 mg en adultos sanos, las concentraciones plasmáticas de odevixibat estuvieron en su mayoría por debajo del límite de cuantificación (0.05 ng/ml); por lo tanto, no se pudo calcular el AUC ni la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$).

Después de una administración única de odevixibat 7.2 mg en adultos sanos, la media (% CV) de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-24\ h}$ fue de 0.47 ng/ml (34.8) y 2.19 ng·h/ml (36.2), respectivamente. No se observó acumulación de odevixibat después de la dosificación una vez al día.

Absorción

El odevixibat se absorbe mínimamente tras la administración oral. Después de una administración única de odevixibat 7.2 mg en adultos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ de odevixibat se alcanza entre 1 y 5 horas.

Espolvoreado en puré de manzana

Cuando se administró odevixibat 9.6 mg después de espolvorear los gránulos en puré de manzana, se observaron disminuciones del 39 % y del 35 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-24\ h}$, respectivamente, y se retrasó la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 3 horas a 4.5 horas en comparación con la administración de cápsulas enteras (ocho cápsulas de 1200 µg) en ayunas. El efecto en la exposición sistémica que tiene el espolvorear los gránulos sobre alimentos blandos no es clínicamente significativo (*consultar Dosis y administración [2.3]*).

Efecto de los alimentos

La administración concomitante de una comida con alto contenido en grasas (800 a 1000 calorías

con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida procedente de la grasa) con una dosis única de odevixibat 9.6 mg retrasó la mediana de $T_{\text{máx}}$ de 3 horas a 4.5 horas y provocó disminuciones del 72 % y 62 % en la $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{0-24 \text{ h}}$, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas en adultos sanos. El efecto de los alimentos en los cambios de las exposiciones sistémicas al odevixibat no es clínicamente significativo (*consultar Dosis y administración [8]2.3*).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas humanas del odevixibat es mayor a 99 % in vitro.

Eliminación

Después de una dosis única oral de 7.2 mg de odevixibat en adultos sanos, la semivida media ($t_{1/2}$) fue de 2.36 horas.

Metabolismo

In vitro, el odevixibat se metabolizó mediante monohidroxilación.

Excreción

Después de una dosis única oral de 3 mg de odevixibat radiomarcado en adultos sanos, el 82.9 % de la dosis se recuperó en las heces (97 % sin cambios) y menos del 0.002 % en la orina.

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto de otros fármacos en el odevixibat

El odevixibat es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P), pero no de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP).

La administración concomitante de itraconazol (un inhibidor potente de la gp-P) con una dosis única de BYLVAY 7.2 mg aumentó el $AUC_{0-24 \text{ h}}$ de odevixibat en un 66 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 52 %, que no se espera que tenga un efecto clínicamente significativo.

Efecto del odevixibat en otros fármacos

En estudios in vitro, el odevixibat no fue un inhibidor de las isoformas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6 del CYP ni un inductor de las isoformas 1A2, 2B6 o 3A4.

El uso concomitante de BYLVAY 7.2 mg una vez al día durante 4 días con midazolam oral (un sustrato de CYP3A4) en adultos sanos redujo el $AUC_{0-24 \text{ h}}$ de midazolam y de 1-OH midazolam en un 29 % y un 13 %, respectivamente, que no se espera que tenga un efecto clínicamente relevante.

En estudios in vitro, el odevixibat no inhibió los transportadores gp-P; BCRP; polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3); transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3; transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2); transportador de extrusión de multifármacos y toxinas 1 y 2K (MATE1 y MATE2K).

En un estudio clínico de interacción farmacológica con un anticonceptivo oral combinado lipófilo que contenía etinilestradiol (EE) (0.03 mg) y levonorgestrel (LVN) (0.15 mg) realizado en mujeres adultas sanas, el uso concomitante de odevixibat no tuvo ningún impacto en el AUC del LVN y redujo el AUC de la EE en un 17 %, que no se espera que tenga un efecto clínicamente relevante.

12.5 Farmacogenómica

La PFIC es una enfermedad heterogénea causada por variantes homocigóticas o heterocigóticas compuestas, con diferentes subtipos de PFIC en la población general. PFIC1 está causado por variantes en el gen *ATP8B1*, que codifica FIC1. PFIC2 está causado por variantes en el gen *ABCB11*, que codifica el BSEP. PFIC2 se clasifica además en subgrupos de BSEP según sus

variantes específicas. El subgrupo BSEP-1 incluye a pacientes con al menos una variante p.D482G (c.1445A>G) o p.E297G (c.890A>G); BSEP-2 incluye a pacientes con al menos una variante sin sentido distinta de p.D482G o p.E297G (no BSEP-1); y BSEP-3 incluye a pacientes con variantes que se prevé que codificará una proteína no funcional. PFIC3 está causado por variantes en el gen *ABCB4*, que codifica el MDR3. PFIC4 está causado por variantes en el gen *TJP2*, que codifica la TJP2. PFIC6 está causado por variantes en el gen *MYO5B*, que codifica MYO5B. Los pacientes pueden recibir un diagnóstico clínico de PFIC sin una variante patógena conocida.

La PFIC2 es el subtipo más frecuente y representa entre el 37 % y el 90 % de los pacientes con PFIC. La prevalencia de los subgrupos BSEP-1, BSEP-2 y BSEP-3 es de aproximadamente el 27 %, 52 % y 21 %, respectivamente, según los datos de un consorcio global que caracteriza la evolución natural de la deficiencia grave de BSEP.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En estudios de carcinogenicidad de 2 años, el odevixibat no fue tumorigénico en ratas o ratones en dosis orales de hasta 100 mg/kg/día. La exposición sistémica al odevixibat (AUC) en la dosis máxima estudiada en ratas y ratones fue de aproximadamente 231 y 459 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente.

Mutagénesis

El odevixibat fue negativo en el análisis de mutación inversa bacteriana in vitro (Ames), el análisis de mutación genética del linfoma in vitro en ratones y el análisis de micronúcleos in vivo en ratas.

Deterioro de la fertilidad

El odevixibat no tuvo efectos en la fertilidad o la función reproductora en ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 1,000 mg/kg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 PFIC

La eficacia de BYLVAY se evaluó en el ensayo 1 (NCT03566238), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas. El ensayo 1 se realizó en 62 pacientes pediátricos, de 6 meses a 17 años de edad, con un diagnóstico molecular confirmado de PFIC tipo 1 o tipo 2, y presencia de prurito al inicio. En el ensayo 1 se excluyó a los pacientes con variantes en el gen *ABCB11* que predicen la falta de función o la ausencia completa de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP); que habían tenido eventos previos de descompensación hepática; que tenían otra enfermedad hepática concomitante; aquellos cuyo INR era mayor que 1.4; cuya ALT o bilirrubina total era mayor que 10 veces el límite superior de lo normal (ULN); o aquellos que habían recibido un trasplante de hígado.

Los pacientes fueron aleatorizados al placebo (n = 20), 40 µg/kg (n = 23) o 120 µg/kg (n = 19). El fármaco del estudio se administró una vez al día con una comida por la mañana. En los pacientes que pesaban menos de 19.5 kg o los pacientes que no podían tragar la cápsula entera, el fármaco del estudio se espolvoreó sobre alimentos blandos y luego se administró por vía oral.

La mediana de la edad (rango) de los pacientes del ensayo 1 fue de 3.2 (0.5 a 15.9) años; 3 pacientes tenían más de 12 años. De los 62 pacientes, el 50 % eran varones y el 84 % eran de

raza blanca; el 27 % tenían PFIC tipo 1 y el 73 % tenían PFIC tipo 2. La puntuación media (error estándar [standard error, SE]) de rascado en las 2 semanas anteriores al inicio fue de 2.9 (0.08). La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) media (SE) inicial fue de 164 (30.6) ml/min/1.73 m². La mediana inicial (rango) de ALT, AST y bilirrubina total fue de 65 (16 a 798) U/l, 83.5 (32 a 405) U/l y 2.2 (0.2 a 18.6) mg/dl, respectivamente.

En el ensayo 1, un total de 13 pacientes discontinuaron su participación en el ensayo de forma prematura por falta de mejoría en el prurito (n = 11) o por reacciones adversas (n = 2); 5/20 (25 %) pacientes discontinuaron su participación en el grupo de placebo y 8/42 (19 %) pacientes discontinuaron su participación en los grupos de BYLVAY. Un total de 11 de los 13 pacientes pasaron al ensayo 2 para recibir BYLVAY 120 µg/kg/día. Un paciente tratado con BYLVAY 120 µg/kg/día se retiró del ensayo por una reacción adversa de diarrea (*consultar Reacciones adversas [6]*).

Dada la baja edad de los pacientes, se utilizó un resultado informado por el observador (observer-reported outcome, ObsRO) de un solo ítem para medir la intensidad del rascado de los pacientes según lo observado por su cuidador dos veces al día (una vez por la mañana y otra por la noche). La intensidad del rascado se evaluó en una escala de respuesta ordinal de 5 puntos, con puntuaciones que oscilaron entre 0 (sin rascado) y 4 (el peor rascado posible). Se incluía a los pacientes en el ensayo 1 si su puntuación promedio de rascado era de 2 o más (rascado medio) en las 2 semanas anteriores al inicio.

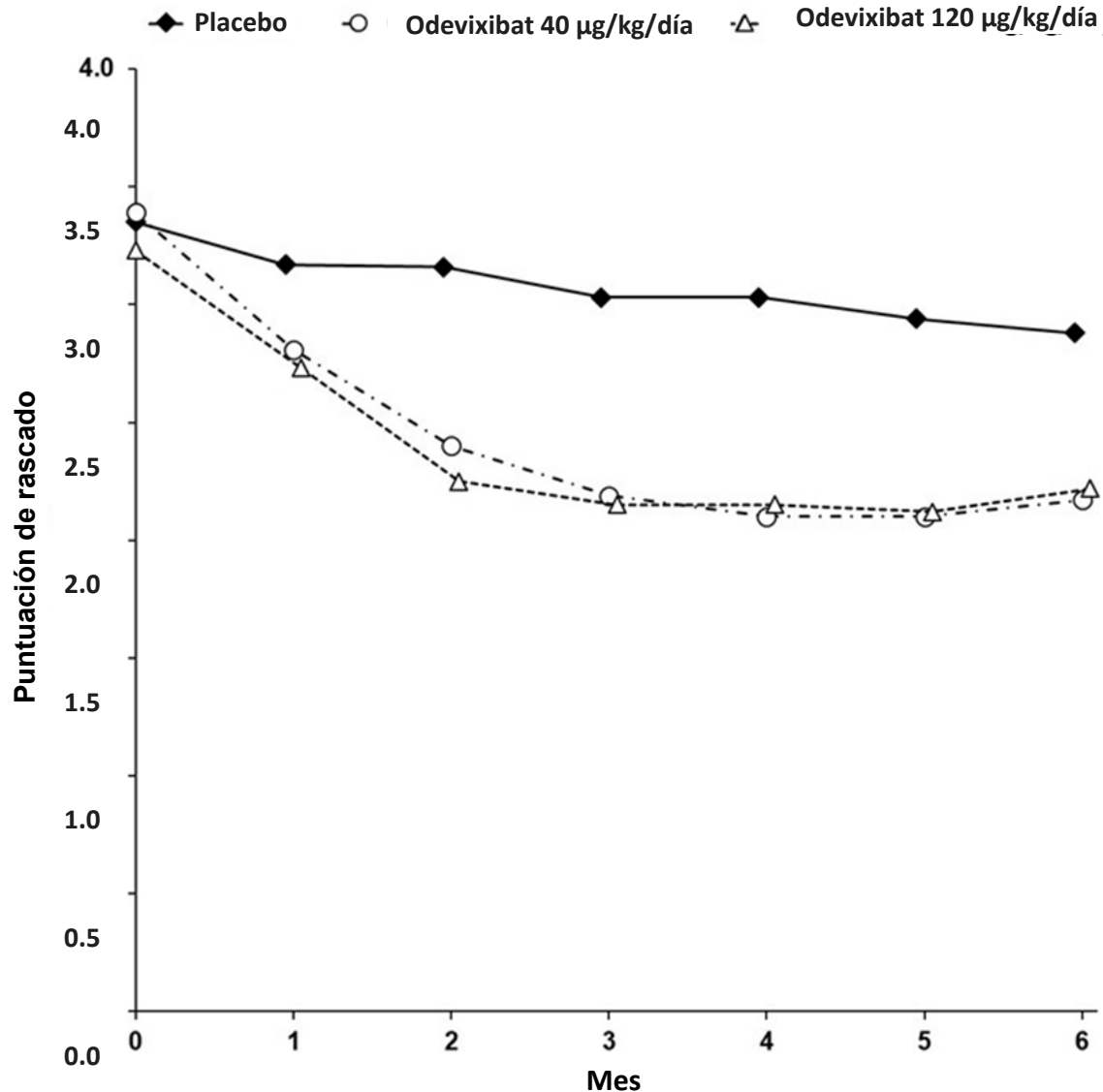
La Tabla 5 presenta los resultados de la comparación entre BYLVAY y el placebo en la media del porcentaje de las evaluaciones del ObsRO de los pacientes durante el período de tratamiento de 24 semanas que se puntuaron como 0 (sin rascado) o 1 (un poco de rascado). Los pacientes tratados con BYLVAY mostraron una mayor mejoría del prurito en comparación con el placebo. La Figura 1 muestra la media de las peores puntuaciones promedio de rascado semanales de los pacientes en cada grupo de tratamiento para cada mes, donde el promedio semanal utilizó la peor puntuación de cada día (puntuación de la mañana o de la noche).

Tabla 5: Resultados de eficacia durante el período de tratamiento de 24 semanas en pacientes con PFIC tipo 1 o 2 en el ensayo 1

	Placebo (n = 20)	BYLVAY	
		40 µg/kg/día (n = 23)	120 µg/kg/día (n = 19)
Porcentaje Medio^a de las evaluaciones durante el período de tratamiento calificadas como 0 (sin rascado) o 1 (un poco de rascado) (%)			
Media (SE)	13.2 (8.7)	35.4 (8.1)	30.1 (9.0)
Diferencia media frente al placebo (IC del 95 %)		22.2 (4.7, 39.6)	16.9 (-2.0, 35.7)

^a Según las medias de mínimos cuadrados del modelo de análisis de covarianza con las puntuaciones de prurito iniciales de día y de noche como covariables, y el grupo de tratamiento y los factores de estratificación (es decir, tipo de PFIC y categoría de edad) como efectos fijos.

Figura 1: Media* de las peores puntuaciones promedio de rascado semanales para cada mes en el ensayo 1



*La Figura 1 presenta medias de mínimos cuadrados

Según un análisis de modelo mixto para medidas repetidas (mixed model repeated measure, MMRM) que tiene en cuenta la puntuación inicial, el grupo de tratamiento, el tiempo (en meses), la interacción de tratamiento por inicio, la interacción de tratamiento por tiempo, y los factores de estratificación (es decir, el tipo de PFIC y la categoría de edad). Los datos faltantes se tuvieron en cuenta con una imputación múltiple con referencias del placebo.

14.2 ALGS

La eficacia de BYLVAY se evaluó en el ensayo 3 (NCT04674761), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas. El ensayo 3 se realizó en 52 pacientes pediátricos, de 6 meses a 15 años de edad, con un diagnóstico confirmado de ALGS y presencia de prurito al inicio. Se excluyó del ensayo 3 a los pacientes que tenían enfermedad hepática descompensada; que tenían otra enfermedad hepática concomitante; aquellos cuyo INR era superior a 1.4; cuya ALT era mayor que 10 veces el límite superior de lo normal (ULN) en la selección; cuya bilirrubina total era mayor que 15 veces el ULN en la selección; o que habían recibido un trasplante de hígado.

Los pacientes fueron aleatorizados al placebo (n = 17) o 120 µg/kg (n = 35). El fármaco del estudio se administró una vez al día con una comida por la mañana. En los pacientes que pesaban menos de 19.5 kg o los pacientes que no podían tragar la cápsula entera, el fármaco del estudio se espolvoreó sobre alimentos blandos y luego se administró por vía oral.

La mediana de la edad (rango) de los pacientes del ensayo 3 fue de 6.1 (1.7 a 15.5) años en el grupo de BYLVAY y de 4.2 (0.5 a 14.3) años en el grupo de placebo; 5 pacientes tenían más de 12 años. De los 52 pacientes, el 52 % eran varones y el 83 % eran de raza blanca; el 92 % de los pacientes tenían la mutación JAG1 y el 8 % tenían la mutación NOTCH2. La puntuación media (desviación estándar [standard deviation, SD]) de rascado en las 2 semanas anteriores al inicio fue de 2.9 (0.6). La TFGe media (SD) inicial fue de 159 (51.4) ml/min/1.73 m². La mediana inicial (rango) de ALT, AST y bilirrubina total fue de 152 (39 a 403) U/l, 135 (57 a 427) U/l y 2.0 (0.4 a 11.4) mg/dl, respectivamente.

Dada las bajas edades de los pacientes, se utilizó un resultado informado por el observador (ObsRO) de un solo ítem para medir la intensidad del rascado de los pacientes según lo observado por su cuidador dos veces al día (una vez por la mañana y otra por la noche). La intensidad del rascado se evaluó en una escala de respuesta ordinal de 5 puntos, con puntuaciones que oscilaron entre 0 (sin rascado) y 4 (el peor rascado posible). Se incluía a los pacientes en el ensayo 3 si la puntuación promedio de rascado era de 2 o más (rascado medio) en los 14 días anteriores al inicio.

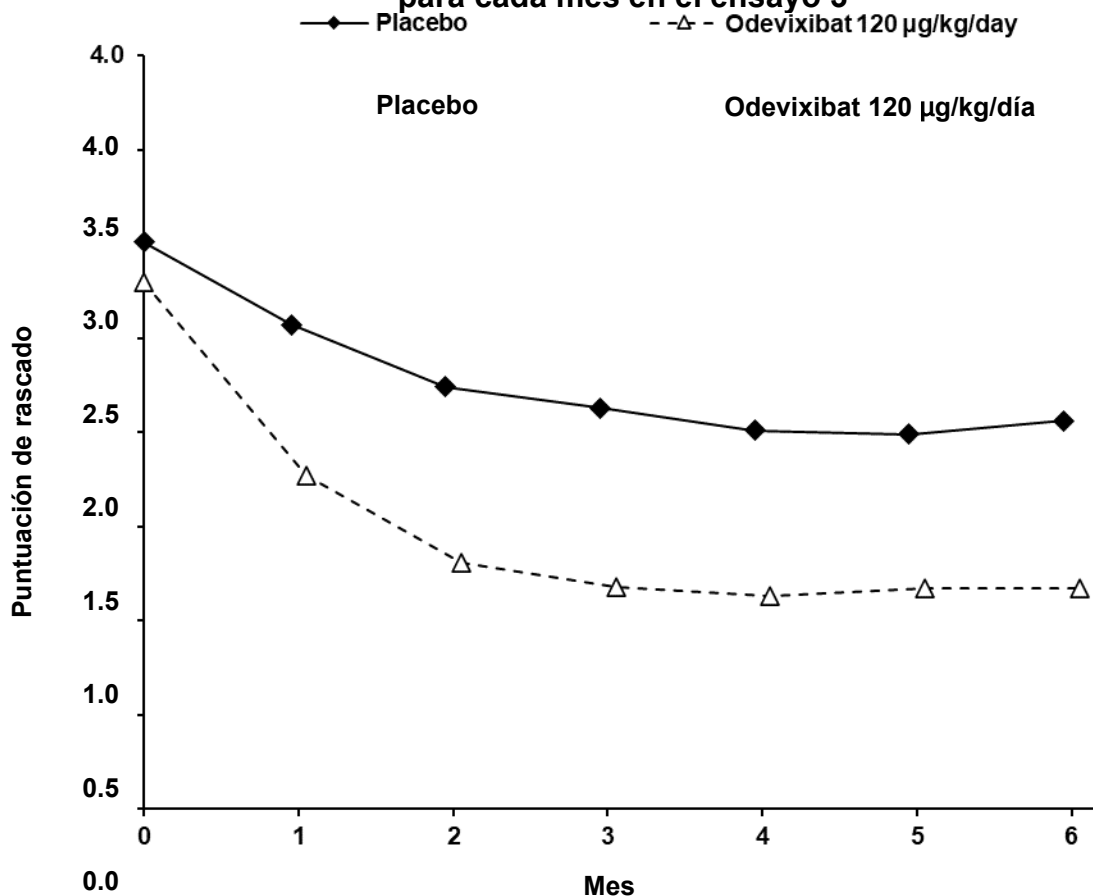
La Tabla 6 presenta los resultados de la comparación entre BYLVAY y el placebo sobre el cambio desde el inicio en la puntuación promedio de rascado basada en las evaluaciones del ObsRO hasta el mes 6 (semanas 21 a 24). La puntuación promedio de rascado de cada paciente para cada mes posterior al inicio se calculó de la siguiente manera: (paso 1) se promediaron las puntuaciones de la mañana y se promediaron las puntuaciones de la noche en una semana; (paso 2) se promediaron las puntuaciones semanales de la mañana y de la noche para obtener una sola puntuación semanal; y finalmente (paso 3) se promediaron las 4 puntuaciones semanales del mes. La puntuación promedio de rascado inicial para cada paciente se calculó promediando las puntuaciones semanales obtenidas en el paso 2 en las 2 semanas anteriores a la aleatorización y al inicio del tratamiento ciego. Los pacientes tratados con BYLVAY mostraron una mayor mejoría del prurito en comparación con el placebo. La Figura 2 muestra las medias (intervalo de confianza [IC] del 95 %) de las puntuaciones promedio de rascado de los pacientes en cada grupo de tratamiento para cada mes.

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con ALGS en el ensayo 3

	Placebo (n = 17)	BYLVAY 120 µg/kg/día (n = 35)
Puntuación promedio de rascado inicial		
Media (SD)	3.0 (0.6)	2.8 (0.5)
Cambio desde el inicio en la puntuación promedio de rascado hasta el mes 6 (semanas 21 a 24)^a		
Media (SE)	-0.8 (0.2)	-1.7 (0.2)
Diferencia media frente al placebo (IC del 95 %) Valor de p	-0.9 (-1.4, -0.3) 0.002	

^a Basado en las medias de mínimos cuadrados de un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) para el cambio desde el inicio hasta cada mes teniendo en cuenta la puntuación promedio de rascado inicial, la estratificación por edad al inicio (<10, ≥10 años), la bilirrubina directa al inicio, el grupo de tratamiento, el tiempo (en meses) y la interacción de tratamiento por tiempo.

Figura 2: Media* de las puntuaciones promedio de rascado para cada mes en el ensayo 3



*La Figura 2 presenta las medias para el inicio y las medias de mínimos cuadrados para el mes 1 al 6

Las medias de mínimos cuadrados se basan en un análisis de modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) que tiene en cuenta la puntuación promedio de rascado inicial, la estratificación por edad al inicio (<10, ≥10 años), la bilirrubina directa al inicio, el grupo de tratamiento, el tiempo (en meses) y la interacción de tratamiento por tiempo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Gránulos orales

Gránulos orales de 200 µg: presentados en una cápsula de tamaño 0 con tapa opaca de color marfil y cuerpo opaco de color blanco; con la leyenda “A200” impresa (tinta negra). Se presentan en frascos de 30 unidades con cierre a prueba de niños (NDC 15054-3301-1).

Gránulos orales de 600 µg: presentados en una cápsula de tamaño 0 con tapa y cuerpo opacos de color marfil; con la leyenda “A600” impresa (tinta negra). Se presentan en frascos de 30 unidades con cierre a prueba de niños (NDC 15054-3303-1).

Cápsulas

Cápsula de 400 µg: presentada en una cápsula de tamaño 3 con tapa opaca de color naranja medio y cuerpo opaco de color blanco; con la leyenda “A400” impresa (tinta negra). Se presentan en frascos de 30 unidades con cierre a prueba de niños (NDC 15054-3302-1).

Cápsula de 1,200 µg: presentada en una cápsula de tamaño 3 con tapa y cuerpo opacos de color naranja medio; con la leyenda “A1200” impresa (tinta negra). Se presentan en frascos

de 30 unidades con cierre a prueba de niños (NDC 15054-3304-1).

Almacenamiento y manipulación:

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) (consultar Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos [United States Pharmacopeia, USP]).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Instrucciones de uso).

Instrucciones de administración

Aconsejar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) lo siguiente:

- Tome BYLVAY por la mañana con una comida. No trague la(s) cápsula(s) de 200 µg o de 600 µg, que contiene(n) gránulos orales, enteras. Estas están diseñadas para abrirse y mezclar su contenido en alimentos blandos o en líquidos (*consultar Dosis y administración [2.12.2]*
- Siga las instrucciones de administración paso a paso (*consultar Dosis y administración [2.4]*) para los gránulos orales y las cápsulas en el caso de los pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras.
- Tome BYLVAY al menos 4 horas antes o 4 horas después de recibir una resina de unión a ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colesevelam o colestipol) (*consultar Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Hepatotoxicidad

Advertir a los pacientes o a sus cuidadores que deben realizarse pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con BYLVAY y periódicamente durante la terapia con BYLVAY. Informar a los pacientes o a sus cuidadores sobre el posible riesgo de hepatotoxicidad, y que deberán someterse a un monitoreo para la detección de lesión hepática. Indicar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que informen de inmediato cualquier signo o síntoma de lesión hepática grave a su proveedor de atención médica (*consultar Dosis y administración [2.3]* y *Advertencias y precauciones [5.1]*).

Diarrea

Aconsejar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que informen a su proveedor de atención médica si tienen una nueva aparición o un empeoramiento de la diarrea (*consultar Advertencias y precauciones [5.2]*).

Deficiencia de vitaminas liposolubles (FSV)

Informar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que el INR (para la vitamina K) y los niveles séricos de las vitaminas A, D y E se obtendrán antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento para evaluar la deficiencia de FSV (*consultar Advertencias y precauciones [5.3]*). Informar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que pueden sangrar más fácilmente, pueden sangrar más tiempo o tener una fractura ósea. Aconsejar a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que llamen a su proveedor de atención médica ante cualquier signo, síntoma de sangrado o informar cualquier fractura.

Embarazo

Informar a las pacientes o a su(s) cuidador(es) que hay un estudio de seguridad sobre el embarazo

que recopila datos sobre el desenlace del embarazo en mujeres que toman BYLVAY durante el embarazo. Las mujeres embarazadas expuestas a BYLVAY, o sus proveedores de atención médica, deben informar la exposición a BYLVAY llamando al 1-855-463-5127 (*consultar Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Fabricado para:

Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.

One Main Street

Cambridge, MA 02142

© 2025 Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.