ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 200 microgramas cápsulas
Bylvay 400 microgramas cápsulas
Bylvay 600 microgramas cápsulas
Bylvay 1 200 microgramas cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bylvay 200 µg cápsulas

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

Bylvay 400 µg cápsulas

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

Bylvay 600 µg cápsulas

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

Bylvay 1 200 µg cápsulas

Cada cápsula contém sesqui-hidrato de odevixibat equivalente a 1 200 microgramas de odevixibat

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Bylvay 200 µg cápsulas

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

Bylvay 400 µg cápsulas

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

Bylvay 600 µg cápsulas

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

Bylvay 1 200 µg cápsulas

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bylvay é indicado no tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) em doentes com idade igual ou superior a 6 meses (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

A dose recomendada de odevixibat é de 40 µg/kg administrada por via oral uma vez por dia, de manhã. O odevixibat pode ser tomado com ou sem alimentos.

A Tabela 1 apresenta a dosagem e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para uma dose aproximada de 40 µg/kg/dia.

Tabela 1: Número de cápsulas de Bylvay necessárias para obter a dose nominal de 40 µg/kg/dia

Peso corporal (kg)	Número de cápsulas de 200 µg		Número de cápsulas de 400 µg
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**

A dosagem/número de cápsulas em **negrito** é recomendada com base na facilidade de administração prevista.

Aumento da dose
A melhoria do prurido e a redução dos níveis séricos de ácidos biliares podem ocorrer gradualmente em alguns doentes após o início da terapêutica com odevixibat. Se, após 3 meses de terapêutica contínua, não se obtiver uma resposta clínica adequada, a dose pode ser aumentada para 120 µg/kg/dia (ver secção 4.4).

A Tabela 2 apresenta a dosagem e o número de cápsulas que devem ser administradas diariamente com base no peso corporal para uma dose aproximada de 120 µg/kg/dia, com uma dose máxima diária de 7 200 µg.

Tabela 2: Número de cápsulas de Bylvay necessárias para obter a dose nominal de 120 µg/kg/dia

Peso corporal (kg)	Número de cápsulas de 600 µg		Número de cápsulas de 1 200 µg
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**

A dosagem/número de cápsulas em **negrito** é recomendada com base na facilidade de administração prevista.

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

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

Populações especiais
Compromisso renal
Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.
Não existem dados clínicos disponíveis sobre o uso de odevixibat em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou doença renal de fase terminal que exijam hemodiálise (ver secção 5.2).

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

Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com PFIC com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Quando odevixibat é administrado a estes doentes, poderá justificar-se uma monitorização adicional de eventuais reações adversas (ver secção 4.4).

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

Modo de administração

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

As cápsulas maiores de 200 µg e 600 µg destinam-se a ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido, mas podem ser engolidas inteiras.
As cápsulas menores de 400 µg e 1 200 µg destinam-se a ser engolidas inteiras, mas podem ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido.
Caso a cápsula seja engolida inteira, o doente deve ser instruído a tomá-la de manhã com um copo de água.

Administração em alimentos moles
No caso de as cápsulas serem abertas e polvilhadas em alimentos moles, o doente deve ser instruído a:
- Colocar numa taça uma pequena quantidade (30 ml/2 colheres de sopa) de alimentos moles (iogurte, puré de maçã, papas de aveia, puré de banana, puré de cenoura, pudim de chocolate ou arroz doce). Os alimentos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo desta.

- Segurar a cápsula horizontalmente nas duas extremidades, rodar em sentidos opostos e separar para despejar o granulado para a taça com os alimentos moles. Deve bater-se cuidadosamente na cápsula para garantir que todos os grânulos saem.
- Repetir o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.
- Com uma colher, misturar cuidadosamente o granulado com os alimentos moles.
- Administrar a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guardar a mistura para usar mais tarde.
- Beber um copo de água após a toma da dose.
- Eliminar todos os invólucros vazios das cápsulas.

Administração em líquidos (requer a utilização de uma seringa oral)
No caso de as cápsulas serem abertas e polvilhadas num líquido, o prestador de cuidados deve ser instruído a:
- segurar a cápsula horizontalmente nas duas extremidades, rodar em sentidos opostos e separar para despejar o granulado para dentro de uma chávena pequena para misturar. Deve bater-se cuidadosamente na cápsula para garantir que todos os grânulos saem.
- repetir o passo anterior se a dose necessitar de mais do que uma cápsula.
- adicionar 1 colher de chá (5 ml) de um líquido adequado à idade (por exemplo, leite materno, suplemento ou água). Deixe o granulado assentar no líquido durante, aproximadamente, 5 minutos para permitir que fique totalmente ensopado (o granulado não se dissolverá).
- após 5 minutos, coloque a ponta da seringa oral completamente dentro da chávena de mistura. Puxe o êmbolo da seringa lentamente para retirar a mistura de líquido/granulado para dentro da seringa. Pressione o êmbolo cuidadosamente para baixo novamente para expelir a mistura de líquido/granulado para dentro da chávena de mistura. Repetir isto 2 a 3 vezes para assegurar a mistura completa do granulado no líquido (o granulado não se dissolverá).
- retire todo o conteúdo para dentro da seringa puxando o êmbolo na extremidade da seringa.
- coloque a ponta da seringa na parte da frente da boca da criança, entre a língua e a lateral da boca e, em seguida, empurre suavemente o êmbolo para baixo para esguichar a mistura de líquido/granulado entre a língua da criança e a lateral da boca. Não esguiche o líquido/granulado na parte de trás da garganta da criança, pois isso pode causar engasgamento ou asfixia.
- se alguma mistura de líquido/granulado permanecer no copo de mistura, repita a etapa anterior até que toda a dose tenha sido administrada. A mistura não deve ser armazenada para uso futuro.
- após a toma da dose, dê leite materno, fórmula infantil ou outro líquido apropriado para a idade.
- eliminar todos os invólucros vazios das cápsulas.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O mecanismo de ação do odevixibat requer a preservação da circulação entero-hepática dos ácidos biliares e do transporte dos sais biliares para os canalículos biliares. As doenças, os medicamentos ou os procedimentos cirúrgicos que afetem a motilidade gastrointestinal ou a circulação entero-hepática dos ácidos biliares, incluindo o transporte dos sais biliares para os canalículos biliares, podem reduzir a eficácia do odevixibat. Por este motivo, não irão responder ao odevixibat, por exemplo, os doentes com PFIC2 que apresentem uma falta ou ausência total da função da proteína da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) (ou seja, doentes com o subtipo BSEP3 da PFIC2).

Os dados clínicos sobre o uso de odevixibat são limitados ou inexistentes nos subtipos de PFIC diferentes do 1 e do 2.

Os doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) não foram estudados (ver secção 5.2). Os testes periódicos da função hepática devem ser considerados para os doentes com compromisso hepático grave.

A diarreia foi notificada como uma reação adversa frequente ao tomar odevixibat. A diarreia pode causar desidratação. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para garantir uma hidratação adequada durante os episódios de diarreia (ver secção 4.8).

Foram observadas elevações de ALT e AST em doentes tratados com odevixibat (ver secção 4.8). Os testes de função hepática devem ser monitorizados nos doentes antes do início e durante o tratamento com odevixibat.

Relativamente aos doentes com valores aumentados nos testes da função hepática, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

Recomenda-se a avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D e E) e da relação normalizada internacional (INR) para todos os doentes antes do início do tratamento com Bylvay, com monitorização de acordo com a prática clínica padrão.

O tratamento com odevixibat pode ter um efeito na absorção de medicamentos lipossolúveis (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações mediadas por proteínas transportadoras

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

Interações mediadas pelo citocromo P450

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

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

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

Não foram realizados estudos de interação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA) nem com a rifampicina.

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

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

População pediátrica

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz quando tratadas com Bylvay.

Gravidez

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada com mais frequência foi diarreia, notificada em (7 %) dos doentes.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela apresenta reações adversas identificadas em ensaios clínicos em doentes com PFIC, com idades compreendidas entre os 4 meses e os 25 anos (mediana de 3 anos e 7 meses).

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000 a <1/100), raros (≥1/10 000 a <1/1 000), muito raros (<1/10 000) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Frequência das reações adversas em doentes com PFIC

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Frequentes	diarreia, dor abdominal[a], diarreia hemorrágica, fezes moles
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	ALT aumentada

	Frequentes	Hepatomegalia AST aumentada

[a]Inclui dor no abdómen superior
ALT = alanina aminotransferase
AST = aspartato aminotransferase

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais
Ocorreram reações adversas gastrointestinais com uma frequência de 11 % em doentes tratados com Bylvay. As reações adversas de diarreia, dor abdominal e fezes moles foram de curta duração, com a maioria dos acontecimentos com uma duração ≤5 dias; o tempo mediano para o aparecimento dos primeiros sintomas foi de 16 dias. Todas as notificações foram de intensidade ligeira a moderada e não graves. Dois doentes apresentaram uma reação adversa de diarreia clinicamente significativa, definida como diarreia que persistiu durante 21 ou mais dias sem qualquer outra etiologia, com intensidade grave, com necessidade de hospitalização ou foi considerada um acontecimento médico importante, ou ocorreram com desidratação concomitante que exigiu tratamento com reidratação por via oral ou intravenosa e/ou outras intervenções de tratamento (ver secção 4.4). Foi notificada a ocorrência de interrupção do tratamento por diarreia em 4 % dos doentes, tendo sido notificada a descontinuação de Bylvay devido a diarreia em 1 % dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

A eficácia de Bylvay em doentes com PFIC foi avaliada em dois ensaios de fase 3. O ensaio 1, com uma duração de 24 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, envolveu 62 doentes com diagnóstico confirmado de PFIC de tipo 1 ou tipo 2. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente 1:1:1 para placebo, ou 40 ou 120 µg/kg/dia de odevixibat e estratificados pelo 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 doentes com variações patológicas do gene *ABCB11*, que prognostica uma ausência completa da proteína BSEP, e os doentes com ALT >10 × LSN ou bilirrubina >10 × LSN. 13 % dos doentes tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia de derivação biliar. Os doentes que concluíram o ensaio 1 foram elegíveis para inclusão no ensaio 2, um ensaio de extensão aberto com a duração de 72 semanas. O parâmetro de avaliação primário no ensaio 1 foi a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 70 % nos níveis séricos de ácido biliar em jejum ou que alcançaram um nível ≤70 µmol/l na semana 24.

Um parâmetro de avaliação secundário foi a proporção de avaliações positivas do prurido a nível do doente ao longo do período de tratamento de 24 semanas com base num instrumento de resultado relatado pelo observador (ObsRO). Uma avaliação positiva do prurido correspondeu a uma pontuação ≤1 ou de, pelo menos, 1 ponto de melhoria desde o início do estudo. As avaliações do prurido foram realizadas de manhã e à noite, utilizando uma escala de 5 pontos (0-4). Outros parâmetros de avaliação secundários incluíram alterações desde o início do estudo até ao final do tratamento ao nível do crescimento, dos parâmetros do sono (por ObsRO) e da ALT.

A idade mediana (intervalo) dos doentes no ensaio 1 foi de 3,2 (0,5 a 15,9) anos; 50 % eram do sexo masculino e 84 % eram brancos. 27 % dos doentes tinham PFIC tipo 1 e 73 % tinham PFIC tipo 2. No início do estudo, 81 % dos doentes foram tratados com UDCA, 66 % com rifampicina e 89 % com UDCA e/ou rifampicina. O compromisso hepático no início do estudo, de acordo com a classificação Child-Pugh, era ligeiro em 66 % e moderado em 34 % dos doentes. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média (desvio-padrão [DP]) no início do estudo era de 164 (30,6) ml/min/1,73 m². Os níveis médios de ALT, AST e bilirrubina no início do estudo eram 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l e 3,2 (3,57) mg/dl, respetivamente. A pontuação média (DP) do prurido no início do estudo (intervalo: 0-4) e os níveis séricos dos ácidos biliares eram semelhantes nos doentes tratados com odevixibat (2,9 [0,089] e 252,1 [103,0] µmol/l, respetivamente) e nos doentes tratados com placebo (3,0 [0,143] e 247,5 [101,1] µmol/l, respetivamente).

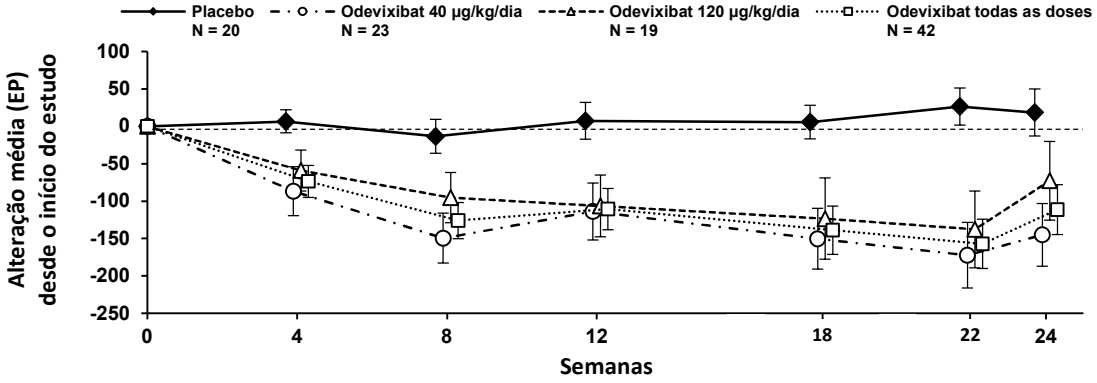
A Tabela 4 apresenta os resultados da comparação dos principais resultados de eficácia no ensaio 1 entre odevixibat e placebo. Os dados apresentados graficamente referem-se ao período de tratamento de 24 semanas na Figura 1 (ácidos biliares séricos) e na Figura 2 (pontuação de prurido).

Tabela 4: Comparação dos principais resultados de eficácia para odevixibat *vs.* placebo ao longo do período de tratamento de 24 semanas em doentes com PFIC no ensaio 1

Parâmetro de avaliação de eficácia	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/dia (N = 23)	120 µg/kg/dia (N = 19)	Total (N = 42)
Proporção de doentes com redução dos ácidos biliares séricos no final do tratamento				
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-*p* unilateral[a]		0,0015	0,0174	0,0015
Proporção das avaliações positivas do prurido ao longo do período de tratamento				
Proporção	28,74	58,31	47,69	53,51
Diferença na proporção (erro-padrão [EP]) *vs.* placebo (IC 95 %)[b]		28,23 (9,18) (9,83; 46,64)	21,71 (9,89) (1,87; 41,54)	24,97 (8,24) (8,45; 41,49)

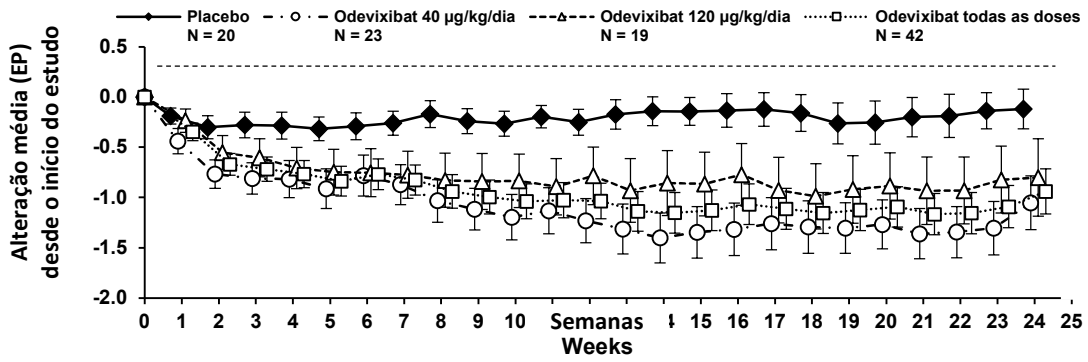
[a]Com base no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por tipo de PFIC. Os valores-*p* para os grupos de dose estão ajustados para a multiplicidade.
[b]Com base na média dos quadrados mínimos a partir de uma análise do modelo de covariância com pontuações iniciais de prurido diurnas e noturnas como covariáveis, e o grupo de tratamento e os fatores de estratificação (tipo de PFIC e faixa etária) como efeitos fixos.

Figura 1: Alteração média (±EP) desde o início do estudo na concentração do ácido biliar sérico (µmol/l) ao longo do tempo



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

Figura 2: Alteração média (±EP) desde o início do estudo da pontuação da intensidade do prurido (coçar) ao longo do tempo



Número de doentes																									
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 µg/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 µg/kg/dia	19	19	19	19	19	19	19	19	19	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	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	34	31

Em linha com os resultados obtidos na redução do prurido (coçar), o odevixibat reduziu a percentagem de dias em que os doentes necessitaram de apaziguar o prurido, e os doentes necessitaram com menos frequência de ajuda para adormecer e tiveram menos dias com necessidade de dormir com um cuidador. O tratamento com odevixibat resultou também em melhorias relativamente ao início do estudo nos resultados dos testes da função hepática (Tabela 5). Também se apresenta o efeito do odevixibat nos parâmetros de crescimento durante 24 semanas.

Tabela 5: Comparação dos resultados de eficácia nos parâmetros de crescimento e de bioquímica hepática do odevixibat *vs.* placebo ao longo do período de tratamento de 24 semanas em doentes com PFIC no ensaio 1

Parâmetro de avaliação de eficácia	Placebo (N = 20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/dia (N = 23)	120 µg/kg/dia (N = 19)	Total (N = 42)
Alanina aminotransferase (U/l) (média [EP])				
Início do estudo	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Alteração para a semana 24	3,7 (4,95)	–27,9 (17,97)	–25,3 (22,47)	–26,7 (13,98)
Diferença média *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])				
Início do estudo	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Alteração para a semana 24	4,7 (5,84)	–36,7 (12,21)	–27,0 (19,42)	–32,1 (11,02)
Bilirrubina total (µmol/l) (média [EP])				
Início do estudo	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Alteração para a semana 24	–9,6 (15,16)	–23,7 (9,23)	–19,3 (13,62)	–21,7 (7,92)
Pontuações z da altura (média [EP])				
Início do estudo	–2,26 (0,34)	–1,45 (0,27)	–2,09 (0,37)	–1,74 (0,23)
Alteração para a semana 24	–0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Diferença média *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)
Pontuações z do peso (média [EP])				
Início do estudo	–1,52 (0,32)	–0,74 (0,27)	–1,19 (0,35)	–0,94 (0,21)
Alteração para a semana 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Diferença média *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)

[a]Com base na média dos quadrados mínimos a partir de um modelo misto para medidas repetidas (MMRM) com o valor no início do estudo como covariável, e o grupo de tratamento, a consulta, a interação do tratamento com a consulta, a interação do tratamento com o início do estudo e os fatores de estratificação (tipo de PFIC e faixa etária) como efeitos fixos.

O ensaio 2 consistiu num fecho intercalar dos dados de um ensaio em curso, de extensão e aberto de 72 semanas em doentes com PFIC tratados com 120 µg/kg/dia de Bylvay. Os 79 doentes (PFIC1 [22 %], PFIC2 [51 %], PFIC3 [5 %] ou PFIC6 [1 %]) tratados com 120 µg/kg/dia durante um máximo de 48 semanas apresentaram um efeito prolongado na redução dos ácidos biliares séricos, melhoria da pontuação do prurido, da ALT, da AST e da bilirrubina total. Entre os 79 doentes, 45 foram avaliados às 48 semanas (ou depois) de tratamento com odevixibat, incluindo 13, 30, 1 e 1 doentes com PFIC1, PFIC2, PFIC3 e PFIC6, respetivamente; 9, 21, 4 e 0 doentes, respetivamente, não atingiram as 48 semanas de tratamento, mas ainda estavam a participar na altura do fecho dos dados. No total, 7 doentes com PFIC2 interromperam o tratamento com odevixibat antes das 48 semanas. As melhorias de pontuação z em termos de altura e peso indicam uma maior velocidade de crescimento e o potencial de recuperação do crescimento em crianças em crescimento ativo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bylvay em populações pediátricas com menos de 6 meses de idade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Circunstâncias excecionais

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O odevixibat é minimamente absorvido na sequência de administração oral; não estão disponíveis dados sobre a biodisponibilidade em seres humanos, e a biodisponibilidade relativa estimada é <1 %. O pico da concentração plasmática do odevixibat ($C_{máx}$) é atingido no prazo de 1 a 5 horas. Os valores $C_{máx}$ simulados numa população pediátrica de doentes com PFIC para as doses de 40 e 120 µg/kg/dia são de 0,211 ng/ml e 0,623 ng/ml, respetivamente, e os valores de AUC corresponderam a 2,26 ng × h/ml e 5,99 ng × h/ml, respetivamente. Observa-se uma acumulação mínima de odevixibat após a administração uma vez por dia.

Efeito dos alimentos
A exposição sistémica ao odevixibat não antecipa eficácia. Por conseguinte, não se considera necessário qualquer ajuste da dose por causa dos efeitos dos alimentos. A administração concomitante de uma refeição com elevado teor lipídico (800-1 000 calorias com cerca de 50 % do teor calórico total da refeição proveniente da gordura) resultou em diminuições de aproximadamente 72 % e 62 % em $C_{máx}$ e AUC_{0-24} respetivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. Quando o odevixibat foi polvilhado sobre doce de maçã, observou-se uma diminuição de cerca de 39 % e 36 % no $C_{máx}$ e na AUC_{0-24}, respetivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. Tendo em conta a ausência de relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) e a necessidade de polvilhar o conteúdo das cápsulas de odevixibat nos alimentos para crianças mais novas, o odevixibat pode ser administrado com alimentos.

Distribuição

A ligação do odevixibat às proteínas plasmáticas humanas é superior a 99 %. Os volumes aparentes de distribuição médios ajustados do peso corporal (V/F) em doentes pediátricos para os regimes de administração de 40 e 120 µg/dia são de 40,3 e 43,7 l/kg, respetivamente.

Biotransformação

O odevixibat é minimamente metabolizado nos seres humanos.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 3 000 µg de odevixibat radiomarcado em adultos saudáveis, a recuperação média percentual da dose administrada foi de 82,9 % nas fezes; menos de 0,002 % foi recuperada na urina. Mais de 97 % da radioatividade fecal foi determinada como correspondendo a odevixibat inalterado.

As depurações totais aparentes CL/F normalizadas da média do peso corporal em doentes pediátricos para os regimes de administração de 40 e 120 µg/dia foram de 26,4 e 23,0 l/kg/h, respetivamente, e a semivida média foi aproximadamente de 2,5 horas.

Linearidade/não linearidade

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

Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)
Consistente com o mecanismo e o local de ação do odevixibat no trato gastrointestinal, não se observou qualquer relação entre a exposição sistémica e os efeitos clínicos. Além disso, não foi possível estabelecer qualquer relação dose-resposta para o intervalo de dose investigado de 10-200 µg/kg/dia e os parâmetros FD C4 e FGF19.

Populações especiais

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

Compromisso hepático
A maioria dos doentes com PFIC apresentavam algum grau de compromisso hepático devido à doença. O metabolismo hepático do odevixibat não é um componente importante da eliminação do odevixibat. A análise dos dados de um estudo controlado por placebo em doentes com PFIC de tipo 1 e 2 não demonstrou um impacto clinicamente importante da função hepática moderadamente comprometida (Child-Pugh A) na farmacocinética do odevixibat. Apesar de os valores de CL/F ajustados ao peso corporal terem sido inferiores e os valores V/F ajustados ao peso corporal terem sido superiores em doentes pediátricos com PFIC com Child-Pugh B em comparação com indivíduos saudáveis, o perfil de segurança foi comparável entre os grupos de doentes. Os doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) não foram objeto de estudo.

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

Estudos *in vitro*

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

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

O odevixibat não é um substrato da BCRP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Em coelhas brancas gestantes da Nova Zelândia, observou-se um parto/aborto precoce em duas coelhas que receberam odevixibat durante o período da organogénese fetal, com um múltiplo de exposição de ≥2,3 vezes a exposição clínica prevista (com base na AUC_{0-24} de odevixibat no plasma total). Foram observadas reduções do peso corporal e do consumo de alimentos na mãe em todos os grupos de doses (temporários com um múltiplo de exposição de 1,1 vezes a dose prevista).

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

O odevixibat não teve qualquer efeito no desempenho reprodutivo, na fertilidade, no desenvolvimento embriofetal nem nos estudos de desenvolvimento pré-natal/pós-natal em ratos com um múltiplo de exposição de 133 vezes a exposição clínica prevista (com base na AUC_{0-24} de odevixibat no plasma total), incluindo jovens (múltiplo de exposição de 63 vezes a exposição humana prevista).

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Hipromelose (Ph. Eur.)

Invólucro da cápsula

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

Bylvay 400 µg e 1 200 µg cápsulas
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Goma-laca (Ph. Eur.)
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno inviolável e resistente a crianças.
Apresentação: 30 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/001
EU/1/21/1566/002
EU/1/21/1566/003
EU/1/21/1566/004

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

Data da primeira autorização: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

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

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

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

Descrição	Dados exigidos
Para investigar se o tratamento com odevixibat atrasa o desvio biliar cirúrgico (SBD) e/ou o transplante hepático (OLT), com comparação correspondente com doentes com PFIC não tratados, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo com base nos dados de um registo da doença de doentes com idade igual ou superior a 6 meses com colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) de acordo com um protocolo acordado.	Os relatórios intercalares anuais devem ser apresentados juntamente com as reavaliações anuais.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM PARA 200 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 200 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bylvay 200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA 200 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 200 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM PARA 400 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 400 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bylvay 400 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 400 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM PARA 600 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 600 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bylvay 600 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 600 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM PARA 1 200 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 1 200 microgramas cápsulas
odevixibat

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

Cada cápsula contém 1 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Bylvay 1 200 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA 1 200 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bylvay 1 200 microgramas cápsulas
odevixibat

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

Cada cápsula contém 1 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

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

EU/1/21/1566/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Bylvay 200 microgramas cápsulas
Bylvay 400 microgramas cápsulas
Bylvay 600 microgramas cápsulas
Bylvay 1 200 microgramas cápsulas
odevixibat

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Bylvay e para que é utilizado

Bylvay contém a substância ativa odevixibat. O odevixibat é um medicamento que aumenta a eliminação do organismo de substâncias chamadas ácidos biliares. Os ácidos biliares são componentes do líquido digestivo chamado bílis, que é produzida pelo fígado e segregada para os intestinos. O odevixibat bloqueia o mecanismo que normalmente reabsorve os ácidos biliares a nível dos intestinos após o terem feito o seu trabalho. Isto permite que sejam eliminados do organismo através das fezes.

Bylvay é utilizado no tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) em doentes com idade igual ou superior a 6 meses. A PFIC é uma doença do fígado causada pela acumulação de ácidos biliares (colestase) que se agrava com o tempo e que é frequentemente acompanhada de comichão intensa.

2. O que precisa de saber antes de tomar Bylvay

Não tome Bylvay

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Bylvay:
- se foi diagnosticado com falta ou ausência total da função da proteína da bomba de exportação de sais biliares;
- se tem uma redução grave da função do fígado;

- se tem uma diminuição da motilidade do estômago ou do intestino, ou uma redução da circulação de ácidos biliares entre o fígado, a bílis e o intestino delgado devido a medicamentos, procedimentos cirúrgicos ou doenças que não sejam PFIC;

dado que estes podem reduzir o efeito do odevixibat.

Fale com o seu médico se tiver diarreia enquanto estiver a tomar Bylvay. Recomenda-se aos doentes com diarreia que bebam líquidos suficientes para prevenir a desidratação.

Podem ser observados níveis aumentados de enzimas hepáticas nos testes de função hepática durante a toma de Bylvay. Antes de iniciar o tratamento com Bylvay, o seu médico irá medir a sua função hepática para verificar o funcionamento do seu fígado. O seu médico realizará avaliações regulares para monitorizar a sua função hepática.
O seu médico poderá recomendar a avaliação dos níveis sanguíneos de vitamina A, D e E e do valor de coagulação sanguínea designado INR, antes e durante o tratamento com Bylvay.

Crianças

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

Outros medicamentos e Bylvay

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.
O tratamento com odevixibat pode afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina A, D e E, e alguns medicamentos.

Gravidez e amamentação

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

Bylvay não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como tomar Bylvay

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

O tratamento tem de ser iniciado e acompanhado por um médico com experiência no tratamento de doença do figado progressiva com fluxo biliar reduzido.
A dose de Bylvay baseia-se no seu peso. O seu médico irá determinar corretamente o número e a dosagem das cápsulas que vai tomar.

A dose recomendada é de
- 40 microgramas de odevixibat por quilograma de peso corporal uma vez por dia

- Se após 3 meses de tratamento o medicamento não tiver um efeito suficientemente bom, o seu médico poderá aumentar a dose para 120 microgramas de odevixibat por quilograma de peso corporal (até um máximo de 7 200 microgramas uma vez por dia).

Não se recomendam diferenças de dose nos adultos.

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

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

As cápsulas maiores de 200 microgramas e 600 microgramas destinam-se a ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido adequado à idade, mas podem ser engolidas inteiras.
As cápsulas menores de 400 microgramas e 1 200 microgramas destinam-se a ser engolidas inteiras, mas podem ser abertas e polvilhadas sobre os alimentos ou num líquido adequado à idade.

As instruções detalhadas para a abertura das cápsulas e polvilhar o conteúdo sobre os alimentos ou num líquido encontram-se no fim deste folheto informativo:

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

Se tomar mais Bylvay do que deveria

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

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

Caso se tenha esquecido de tomar Bylvay

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Bylvay

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- nível aumentado da enzima hepática ALT

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- diarreia, incluindo diarreia com fezes sanguinolentas e fezes moles
- dor abdominal (barriga)
- fígado aumentado
- nível aumentado da enzima hepática AST

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Bylvay

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bylvay

- A substância ativa é o odevixibat.
  Cada cápsula de Bylvay 200 microgramas contém 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
  Cada cápsula de Bylvay 400 microgramas contém 400 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
  Cada cápsula de Bylvay 600 microgramas contém 600 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).
  Cada cápsula de Bylvay 1 200 microgramas contém 1 200 microgramas de odevixibat (na forma de sesqui-hidrato).

  Os outros componentes são:

- Conteúdo da cápsula
  Celulose microcristalina
  Hipromelose

  Invólucro da cápsula
  Bylvay 200 microgramas e 600 microgramas cápsulas
  Hipromelose
  Dióxido de titânio (E171)
  Óxido de ferro amarelo (E172)

  Bylvay 400 microgramas e 1 200 microgramas cápsulas
  Hipromelose
  Dióxido de titânio (E171)
  Óxido de ferro amarelo (E172)
  Óxido de ferro vermelho (E172)

  Tinta de impressão
  Goma-laca
  Propilenoglicol

Óxido de ferro negro (E172)

Qual o aspeto de Bylvay e o conteúdo da embalagem

Bylvay 200 microgramas cápsulas:
Cápsulas de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa opaca de cor marfim e corpo opaco em branco; com «A200» impresso em tinta preta.

Bylvay 400 microgramas cápsulas:
Cápsulas de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa opaca cor de laranja e corpo opaco em branco; com «A400» impresso em tinta preta.

Bylvay 600 microgramas cápsulas:
Cápsulas de tamanho 0 (21,7 mm × 7,64 mm), com tampa e corpo opaco de cor marfim; com «A600» impresso em tinta preta.

Bylvay 1 200 microgramas cápsulas:
Cápsula de tamanho 3 (15,9 mm × 5,82 mm), com tampa e corpo opaco cor de laranja; com «A1200» impresso em tinta preta.

As cápsulas de Bylvay são acondicionadas num frasco de plástico com um fecho de polipropileno inviolável e resistente a crianças. Apresentação: 30 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

Fabricante

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

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

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

Италия
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

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

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: + 371 67622233

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

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

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

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel: +49 89 2620 432 89

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

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

France
Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0)1753 62 77 77

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

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

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.
A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

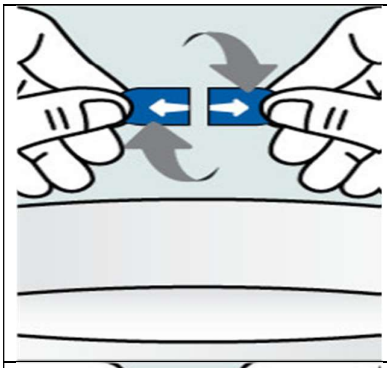
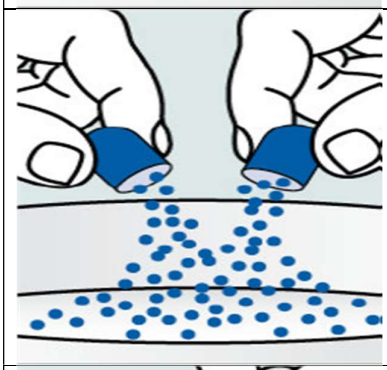
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.
Também existem *links* para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Instruções

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

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

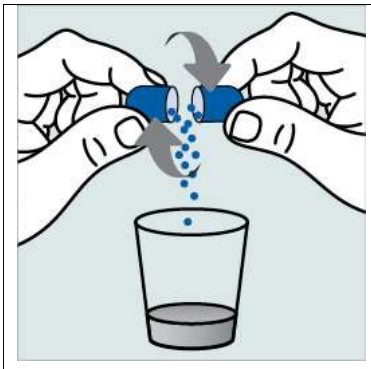
	Passo 2: • Segure a cápsula horizontalmente nas duas extremidades e rode em sentidos opostos.
	Passo 3: • Separe para despejar o conteúdo na taça com os alimentos moles. • Bata cuidadosamente na cápsula para garantir que todo o granulado sai. • Repita o passo anterior se a dose necessitar de mais do que uma cápsula.
	Passo 4: • Misture cuidadosamente o conteúdo da cápsula com os alimentos moles.

- Tome a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guarde a mistura para usar mais tarde.
- Beba um copo de água após a toma da dose.
- Elimine todos os invólucros vazios das cápsulas.

Instruções para abrir as cápsulas e polvilhar o seu conteúdo num líquido adequado à idade:

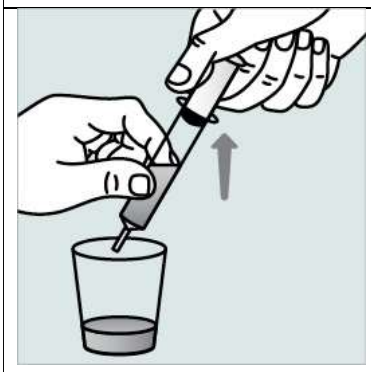
Não administrar através de um biberon ou de um copo com tampa para bebés, pois o granulado não passará através da abertura. O granulado não se dissolverá nos líquidos.

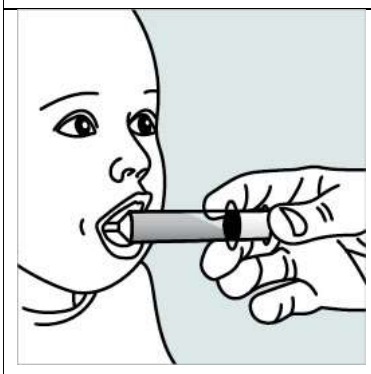
Contacte o seu farmacêutico se não tiver uma seringa oral adequada para administração em casa.

<table>
<tr><td>  </td><td>Passo 1:
• Segure a cápsula horizontalmente nas duas extremidades e rode em sentidos opostos.

• Separe para despejar o conteúdo numa chávena pequena ou num copo. Bata cuidadosamente na cápsula para garantir que todo o granulado sai. Repita o passo anterior se a dose exigir mais do que uma cápsula.

• Adicione 1 colher de chá (5 ml) de um líquido adequado à idade (por exemplo, leite materno, suplemento ou água).

• Deixe o granulado assentar no líquido durante, aproximadamente, 5 minutos para permitir que fique totalmente ensopado (o granulado não se dissolverá).</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Passo 2:
• Após 5 minutos, coloque a ponta da seringa oral completamente dentro da chávena de mistura.

• Puxe o êmbolo da seringa lentamente para retirar a mistura de líquido/granulado para dentro da seringa. Pressione o êmbolo cuidadosamente para baixo novamente para expelir a mistura de líquido/granulado para dentro da chávena de mistura. Faça isto 2 a 3 vezes para assegurar a mistura completa do granulado no líquido.</td></tr>
<tr><td></td><td>Passo 3:
• Retire todo o conteúdo para dentro da seringa oral puxando o êmbolo na extremidade da seringa.</td></tr>
<tr><td>  </td><td>Passo 4:
• Coloque a ponta da seringa oral na parte da frente da boca da criança entre a língua e a parte lateral da boca, e depois pressione cuidadosamente o êmbolo de modo a esguichar a mistura de líquido/granulado entre a língua da sua criança e a lateral da boca. Não esguiche a mistura do líquido/granulado na parte de trás da garganta da criança pois poderá fazer com que esta se engasgue ou asfixie.

• Se sobrar qualquer remanescente de mistura de líquido/granulado na chávena de mistura, repita o Passo 3 e o Passo 4 até toda a dose ter sido administrada.</td></tr>
<tr><td colspan="2">• Administre a totalidade da dose imediatamente após a mistura. Não guarde a mistura para usar mais tarde.
• Dê leite materno, suplemento ou outro líquido adequado à idade a beber após a toma da dose.
• Elimine todos os invólucros vazios das cápsulas.</td></tr>
</table>