

**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

Livmarli 9,5 mg/ml solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém cloreto de maralixibato equivalente a 9,5 mg de maralixibato.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução oral contém 364,5 mg de propilenoglicol (E1520)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido transparente, incolor a amarelo claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Livmarli é indicado para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Livmarli deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de doentes com doenças hepáticas colestáticas.

### Posologia

A dose-alvo recomendada é de 380 µg/kg uma vez por dia. A dose inicial é de 190 µg/kg uma vez por dia e deve ser aumentada para 380 µg/kg uma vez por dia após uma semana. A Tabela 1 fornece a dose em ml de solução que deve ser administrada para cada intervalo de peso. Em caso de baixa tolerabilidade, pode considerar-se a redução da dose de 380 µg/kg/dia para 190 µg/kg/dia ou a interrupção do tratamento. Pode tentar-se um aumento gradual da dose renovado, conforme tolerado. A dose diária recomendada máxima para doentes com mais de 70 kg é de 3 ml (28,5 mg).

**Tabela 1: Volume da dose individual segundo o peso do doente**

Peso do doente (kg)	Dias 1 a 7 (190 µg/kg uma vez por dia)		No dia 8 e seguintes (380 µg/kg uma vez por dia)	
	Volume uma vez por dia (ml)	Tamanho da seringa oral (ml)	Volume uma vez por dia (ml)	Tamanho da seringa oral (ml)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25		2,5	
70 ou superior	1,5	3	3	

Deve considerar-se um tratamento alternativo para os doentes nos quais não foi possível estabelecer qualquer benefício do tratamento após 3 meses de tratamento diário contínuo com maralixibato.

#### Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, mas puder ser tomada nas 12 horas a seguir à hora habitual, então deve ser tomada logo que possível. Se já passaram mais de 12 horas em relação à dose esquecida, essa dose deve ser omitida e o horário original da dose deve ser retomado no dia seguinte.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

O maralixibato não foi estudado em doentes com compromisso renal ou doença renal terminal (DRT) com necessidade de hemodiálise. Contudo, devido às concentrações plasmáticas mínimas e uma excreção renal negligenciável, não é necessário ajustar a dose para estes doentes (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

O maralixibato não foi suficientemente estudado em doentes com compromisso hepático. Devido a uma absorção mínima, não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático. Contudo, recomenda-se uma monitorização rigorosa para doentes com doença hepática terminal ou com progressão para descompensação.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Livmarli em crianças com menos de 2 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Livmarli é administrado por via oral através de uma seringa oral por um prestador de cuidados ou pelo doente, antes (até 30 minutos) ou com uma refeição, de manhã.

A mistura de Livmarli solução oral diretamente em alimentos ou bebidas antes da administração não foi estudada e deve ser evitada.

São fornecidos três tamanhos de seringa oral (0,5 ml, 1 ml e 3 ml) com cada frasco de Livmarli. A Tabela 1 fornece o tamanho correto da seringa oral para cada intervalo de peso.

### 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 maralixibato atua através da inibição do transportador de ácidos biliares ileal (IBAT) e interrompendo a circulação entero-hepática dos ácidos biliares. Por conseguinte, patologias, fármacos ou procedimentos cirúrgicos que comprometam a motilidade gastrointestinal ou a circulação entero-hepática dos ácidos biliares têm o potencial para afetar a eficácia do maralixibato.

Foi comunicada diarreia como uma reação adversa muito frequente com a toma de maralixibato (ver secção 4.8). A diarreia pode resultar em desidratação. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para garantir uma hidratação adequada durante episódios de diarreia.

Os doentes com diarreia crónica com necessidade de fluidos intravenosos ou intervenção nutricional não foram estudados em ensaios clínicos.

Em ensaios clínicos, foram observadas elevações da ALT em alguns doentes a receber tratamento com maralixibato. Estas elevações foram observadas na ausência de aumentos da bilirrubina e desconheceu-se o seu significado clínico. Devem monitorizar-se as provas da função hepática nos doentes antes de se iniciar o tratamento com maralixibat e durante o mesmo.

Recomenda-se a avaliação dos níveis das vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E) e do *international normalised ratio* (INR) para todos os doentes antes de iniciar o Livmarli, com monitorização de acordo com a prática clínica habitual. Se for diagnosticada uma deficiência de vitaminas lipossolúveis, deve ser prescrita terapêutica suplementar.

#### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 364,5 mg de propilenoglicol (E1520) em cada ml de solução oral. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O maralixibato é um inibidor do OATP2B1 com base em estudos *in vitro*. Não pode ser descartada uma diminuição da absorção oral de substratos do OATP2B1 (p. ex., fluvastatina ou rosuvastatina) devido à inibição do OATP2B1 no trato gastrointestinal. Considerar a monitorização dos efeitos dos substratos do OATP2B1, conforme necessário.

O maralixibato também é um inibidor da CYP3A4 com base em estudos *in vitro*. Por conseguinte, não pode ser excluído um aumento dos níveis plasmáticos de substratos da CYP3A4 (p. ex., midazolam, sinvastatina) e recomenda-se cautela ao administrar estes compostos concomitantemente.

O maralixibato, sendo um inibidor da absorção dos ácidos biliares, não foi totalmente avaliado quanto à potencial interação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA), um dos ácidos biliares.

O maralixibato é minimamente absorvido, não é metabolizado de forma significativa e não é um substrato de transportadores de substâncias ativas; por conseguinte, desconhecem-se outros medicamentos concomitantes que possam afetar a disposição do maralixibato.

O maralixibato não é conhecido por inibir ou induzir outras enzimas do citocromo P450 em doentes; por conseguinte, não se prevê que o maralixibato afete a disposição de medicamentos concomitantes através destes mecanismos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de maralixibato em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não são esperados efeitos sobre o feto durante a gravidez, porque a exposição sistémica ao maralixibato é negligenciável. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Livmarli durante a gravidez.

##### Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar ao maralixibato é negligenciável. Livmarli pode ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito do maralixibato na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos diretos ou indiretos sobre a fertilidade ou a reprodução (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente, comunicada em doentes com idade superior a 12 meses (N=86) com ALGS tratados com maralixibato em ensaios clínicos durante mais de 5 anos foi a diarreia (36,0%), seguida pela dor abdominal (29,1%). Nos doentes com menos de 12 meses de idade (N=8), as reações adversas mais frequentes foram também diarreia e dor abdominal, à semelhança das crianças mais velhas com ALGS. Nenhuma das reações adversas de diarreia ou dor abdominal foi grave em todo o programa de ALGS.

##### Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança do maralixibato baseia-se numa análise agrupada de dados de uma revisão de 5 estudos clínicos em doentes com idade entre 1 e 17 anos (mediana de 5 anos) com ALGS (N = 86). A mediana da duração da exposição foi de 2,5 anos (intervalo: 1 dia a 5,5 anos). A Tabela 2 apresenta as reações adversas comunicadas a partir desta análise agrupada.

As reações adversas em doentes tratados com maralixibato para ALGS estão listadas a seguir segundos as classes de sistemas de órgãos e os grupos de frequência da MedDRA. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Reações adversas comunicadas em doentes tratados com ALGS**

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
		Dor abdominal

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Todos os acontecimentos comunicados de diarreia foram de intensidade ligeira a moderada; foi comunicada uma reação adversa grave de dor abdominal em 1 doente. Na maioria dos casos, o tempo até ao aparecimento da diarreia ou dor abdominal situava-se dentro do primeiro mês de tratamento. A mediana da duração da diarreia e da dor abdominal foi de 2 dias e 1 dia, respetivamente. Não foi observada qualquer relação do tipo dose-resposta para a incidência da diarreia. O tratamento foi interrompido ou a dose foi reduzida devido a reações adversas gastrointestinais em 4 (4,7%) doentes levando à melhoria ou resolução das reações adversas. Nenhum doente descontinuou Livmarli devido a estas reações adversas.

Se a diarreia e/ou dor abdominal persistir e não forem identificadas outras etiologias, deve considerar-se reduzir a dose ou interromper o tratamento. A desidratação deve ser monitorizada e tratada rapidamente. Se a toma de Livmarli for interrompida, Livmarli pode ser reiniciado conforme for tolerado, quando a diarreia ou a dor abdominal melhorar (secção 4.2).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação das 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**

O maralixibato é minimamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e não é de esperar uma sobredosagem que resulte em níveis plasmáticos elevados da substância ativa. Doses únicas de até 500 mg, aproximadamente 18 vezes superiores à dose recomendada, foram administradas a adultos saudáveis sem quaisquer consequências adversas.

No caso de uma sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte gerais e o doente deve ser monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas (ver secção 4.8).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos que atuam no fígado e nas vias biliares, outros medicamentos para o tratamento das vias biliares. Código ATC: A05AX04

#### Mecanismo de ação

O maralixibato é um inibidor seletivo, reversível e potente do transportador dos ácidos biliares ileal (IBAT) e é minimamente absorvido.

O maralixibato atua localmente do íleo distal para diminuir a recaptação de ácidos biliares e aumentar a depuração dos ácidos biliares através do cólon, reduzindo a concentração de ácidos biliares no soro.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do maralixibato em doentes com ALGS foi avaliada num ensaio de 48 semanas que incluiu um período inicial (*run-in*) de 18 semanas com a substância ativa em regime aberto, um período de descontinuação aleatorizado, em dupla ocultação de 4 semanas e um período de extensão em regime aberto de longa duração.

Foram incluídos trinta e um doentes pediátricos com ALGS com colestase e prurido, com 90,3% dos doentes a receber, pelo menos, uma medicação para tratar o prurido na entrada no ensaio (74,2% e 80,6% dos doentes a receber rifampicina e ácido ursodesoxicólico, respetivamente). A utilização concomitante destas medicações foi permitida durante o ensaio, mas eram proibidos ajustes da dose durante as primeiras 22 semanas. Todos os doentes tinham ALGS devido a uma mutação JAGGED1.

Os critérios de exclusão incluíam interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática, antecedentes ou presença de qualquer patologia conhecida por interferir com a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção de fármacos, incluindo o metabolismo dos sais biliares no intestino e diarreia crónica com necessidade de fluidos intravenosos ou intervenção nutricional.

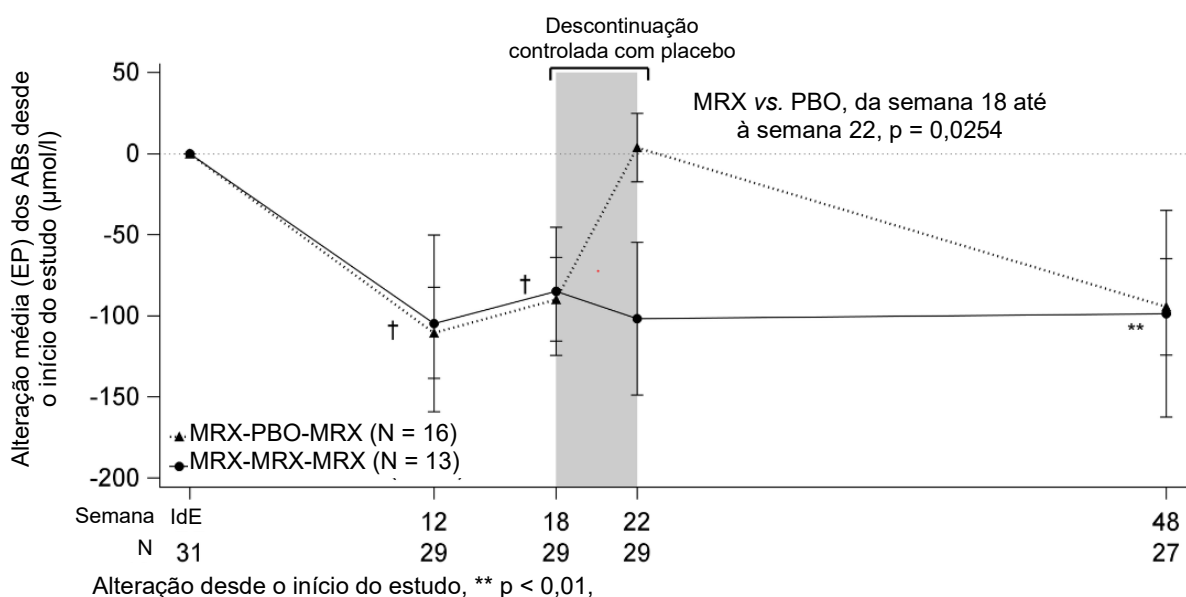
Após um período inicial de aumento da dose de 5 semanas, os doentes receberam tratamento em regime aberto com 380 µg/kg de maralixibato uma vez por dia durante 13 semanas; dois doentes descontinuaram o tratamento durante estas primeiras 18 semanas do tratamento inicial em regime aberto. Os 29 doentes que concluíram a fase inicial em regime aberto foram, em seguida, aleatorizados para continuar o tratamento com maralixibato ou receber placebo correspondente (n = 16 placebo, n = 13 maralixibato) durante o período de descontinuação aleatorizado, em dupla ocultação de 4 semanas, nas semanas 19-22. Todos os 29 doentes concluíram o período de descontinuação aleatorizado, em ocultação; subsequentemente, todos os doentes receberam maralixibato em regime aberto, com uma dose de 380 µg/kg uma vez por dia durante até 48 semanas. Os doentes que transitaram do placebo passaram por um esquema de aumento da dose semelhante ao do aumento inicial.

Os doentes aleatorizados tinham uma mediana da idade de 5 anos (intervalo: 1 a 15 anos) e 66% eram do sexo masculino. As médias (desvio padrão [DP]) no início do estudo dos parâmetros das provas hepáticas eram as seguintes: níveis dos ácidos biliares séricos (ABs) 280 (213) µmol/l, aspartato aminotransferase (AST) 158 (68) U/l, alanina aminotransferase (ALT) 179 (112) U/l, gamaglutamiltransferase (GGT) 498 (399) U/l e bilirrubina total (BT) 5,6 (5,4) mg/dl.

### Ácidos biliares séricos (ABs)

Foi observada uma redução média (DP) estatisticamente significativa dos ABs de 88 (120) µmol/l e 96 (166,6) µmol/l na semana 18 e na semana 48 em relação ao início do estudo quando foi administrado maralixibato aos doentes. No fim do período controlado com placebo, foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa na média dos mínimos quadrados (EP) entre o maralixibato e o placebo na alteração dos ABs entre a semana 18 e a semana 22 (-114 [48,0] µmol/l; p = 0,025). Quando o grupo do placebo retomou o tratamento com maralixibato no fim do período de descontinuação, os ABs tiveram uma diminuição para níveis anteriormente observados com o tratamento com maralixibato (ver Figura 1).

**Figura 1: Alteração média ( $\pm$  EP) dos ABs desde o início do estudo até à semana 48, todos os doentes**



MRX = maralixibato; PBO = placebo; EP = erro padrão; IdE = Início do estudo

### Prurido

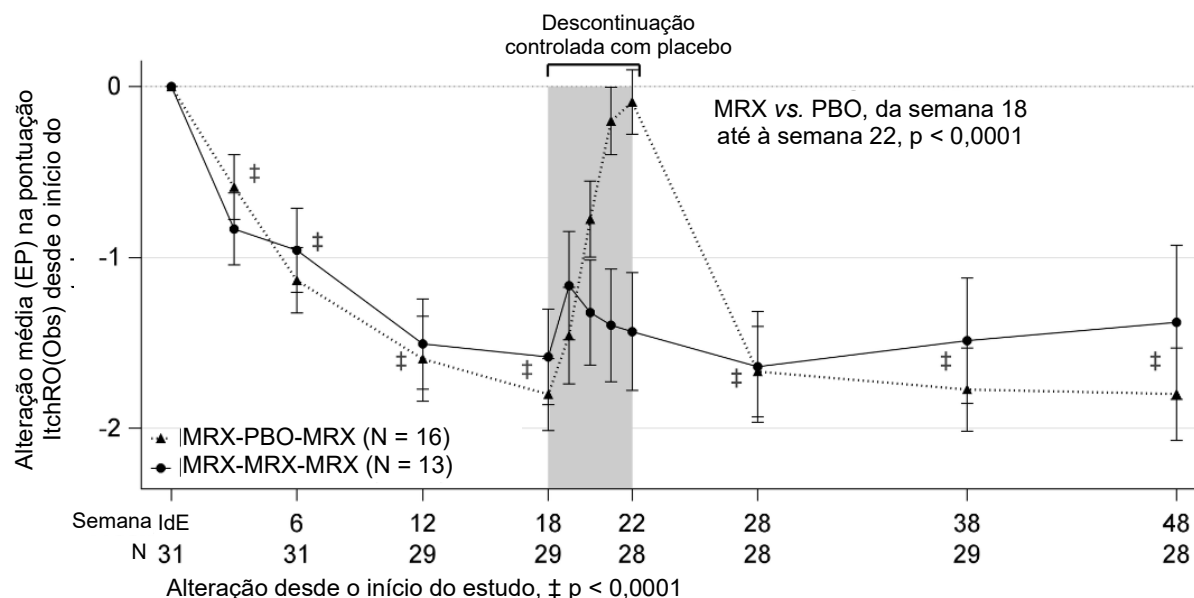
Avaliou-se a gravidade do prurido na população global, medida pela escala *Itch Reported Outcome Observer* (ItchRO[Obs]). A escala ItchRO é uma escala de 0 a 4 validada que é preenchida pelos prestadores de cuidados (0 = nenhum a 4 = muito grave), para a qual foi demonstrado que alterações  $\geq 1,0$  são clinicamente significativas. Mediram-se as alterações na gravidade do prurido entre os participantes tratados com maralixibat e naqueles tratados com placebo, durante o período de descontinuação aleatorizado, assim como as alterações desde o início do estudo até à semana 18 e até à semana 48. A média da pontuação ItchRO (Obs) no início do estudo era de 2,9.

Os doentes a quem foi administrado maralixibato demonstraram uma alteração clinicamente significativa e reduções estatisticamente significativas na ItchRO(Obs) de -1,7 e -1,6 pontos na semana 18 e na semana 48 em relação ao início do estudo, respetivamente.

Durante o período de descontinuação aleatorizado, controlado com placebo, os doentes que receberam maralixibato mantiveram a redução do prurido, ao passo que os doentes no grupo do placebo regressaram às pontuações de prurido do início do estudo. A diferença entre o maralixibato e o placebo na alteração da média dos mínimos quadrados (EP) do prurido entre a semana 18 e a semana 22 (-1,5 [0,3]; IC de 95%: -2,1 a -0,8; p < 0,0001; ver Figura 2) foi estatisticamente significativa. Após retomarem o maralixibato, os doentes no grupo do placebo recuperaram uma melhoria do prurido aquando da semana 28. Os doentes que receberam maralixibato demonstraram uma redução sustentada do prurido até às 48 semanas.



**Figura 2: Alteração da pontuação da intensidade matinal média semanal na ItchRO(Obs) em relação ao início do estudo, por grupo de tratamento aleatorizado ao longo do tempo, até à semana 48, todos os doentes**



MRX = maralixibat; PBO = placebo; EP = erro padrão; IdE = Início do estudo

Foram observadas melhorias de graus variados na gravidade do colesterol e do xantoma durante o tratamento com maralixibat.

Prevê-se que o mecanismo de ação do maralixibat para prevenir a recaptção dos ácidos biliares seja semelhante em todos os grupos etários. A evidência de eficácia em doentes com menos de 12 meses de idade com ALGS é limitada. Num estudo aberto, de braço único, em 8 doentes dos 2 aos 10 meses de idade com ALGS, a alteração no prurido conforme avaliado pela Escala Clínica de Coçar (*Clinician Scratch Scale*) (na qual 0=nenhuma e 4=evidência de mutilação cutânea, hemorragia e cicatrização) na semana 13 foi a média (DP; mediana; intervalo) de -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 a 3,0) e uma média de ABs (DP; mediana; intervalo) de -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348; -53,65; -306,1 a 14,4). Dois doentes apresentaram melhoria tanto no prurido como nos ABs.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Livmarli em um ou mais subgrupos da população pediátrica em doentes com ALGS (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 alvo do maralixibat situa-se no lúmen do intestino delgado, de tal forma que não são necessários níveis plasmáticos de maralixibat nem são relevantes para a sua eficácia. O maralixibat é minimamente absorvido e as suas concentrações plasmáticas estão, com frequência, abaixo do limite

de detecção (0,25 ng/ml) após doses únicas ou múltiplas com níveis de dose terapêuticos. Calcula-se que a biodisponibilidade absoluta seja < 1%.

#### Efeito dos alimentos

A absorção do maralixibato é relativamente superior quando é administrado em jejum, mas não é necessário ajustar a dose para os efeitos dos alimentos. O maralixibato pode ser tomado antes (até 30 minutos) ou com uma refeição, de manhã (ver secção 4.2).

#### Distribuição

O maralixibato revela uma elevada ligação (91%) ao plasma humano *in vitro*.

Num ensaio clínico de ADME com administração de [<sup>14</sup>C]-maralixibato, a radioatividade em circulação situou-se abaixo do limite de detecção em todos os pontos temporais. Não existe acumulação aparente de maralixibato.

#### Biotransformação

Não foram detetados metabolitos no plasma e o maralixibato é igualmente submetido a metabolismo mínimo no trato gastrointestinal.

#### Eliminação

O maralixibato é eliminado principalmente nas fezes, sob a forma do composto original não metabolizado, com 0,066% da dose administrada excretados na urina.

#### Populações especiais

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

#### Compromisso hepático

Os estudos clínicos de maralixibato incluíram doentes com ALGS com algum nível de compromisso hepático. A maioria dos doentes com ALGS apresentava algum grau de compromisso hepático de acordo com a classificação NCI-ODWG devido à doença. Se esta classificação é, no entanto, apropriada na doença colestática e na ALGS para prever a influência na farmacocinética (FC) do composto é algo que atualmente não é claro. O maralixibato é minimamente absorvido e dados em animais indicam que os seus níveis plasmáticos muito baixos se devem a uma baixa absorção e não a um efeito de primeira passagem no fígado e que os níveis plasmáticos de maralixibato não estavam aumentados em doentes com ALGS com compromisso hepático de acordo com a NCI-ODWG. Contudo, a FC do maralixibato não foi investigada sistematicamente em doentes classificados de acordo com a classificação de Child-Pugh (doentes com cirrose e sinais de descompensação).

#### Compromisso renal

A farmacocinética do maralixibato não foi estudada em doentes com compromisso da função renal, incluindo doentes com DRT ou a fazer hemodiálise. Contudo, não é de esperar que o compromisso renal tenha impacto na FC do maralixibato devido à baixa exposição sistémica e ausência de excreção urinária.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, farmacologia secundária, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, fertilidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento e toxicidade animal juvenil.

#### Potencial carcinogénico

Constataram-se incidências superiores de adenoma e carcinoma bronquíolo-alveolar após a administração oral de maralixibato a ratinhos TgRasH2 macho com doses de 25 mg/kg/dia durante 26 semanas, mas a incidência destes achados pulmonares permaneceu dentro do intervalo documentado de dados de controlo histórico para a estirpe de ratos e a relevância destes achados para o ser humano é desconhecida. Um estudo de carcinogenicidade em ratos, com 2 anos de duração ainda está a decorrer.

#### Compromisso da fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade em ratos fêmea tratados oralmente com até 2 000 mg/kg/dia ou em ratos macho tratados oralmente com até 750 mg/kg/dia.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Propilenoglicol (E1520)  
Edetato dissódico  
Sucralose  
Aroma de uva  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses.

#### Após a primeira abertura

Após a primeira abertura do frasco, o medicamento tem de ser utilizado nos 100 dias seguintes, conservado a temperatura inferior a 30 °C. Após esse período, o frasco e o seu conteúdo têm de ser eliminados, mesmo que não esteja vazio.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de PET de 30 ml, de cor âmbar com um adaptador de PEBD pré-instalado e um fecho resistente à abertura por crianças de PEAD com revestimento de espuma, contendo 30 ml de solução oral.

#### Apresentação:

Cada embalagem contém um frasco de 30 ml embalado com três seringas orais de utilização repetida (0,5 ml, 1 ml e 3 ml) com as seguintes graduações:

- Seringa de polipropileno de 0,5 ml com um êmbolo branco: números para cada incremento de 0,1 ml, traços grandes para os incrementos de 0,05 ml e traços pequenos para os incrementos de 0,01 ml.
- Seringa de polipropileno de 1 ml com um êmbolo branco: números para cada incremento de 0,1 ml.
- Seringa de polipropileno de 3 ml com um êmbolo branco: números para cada incremento de 0,5 ml e traços para cada incremento de 0,25 ml entre 0,5 ml e 3 ml.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As seringas orais podem ser lavadas com água, secas ao ar e reutilizadas durante 100 dias.

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

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043 GR Amsterdam,  
Países Baixos

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

EU/1/22/1704/001

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

Data da primeira autorização:

#### **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 EXCEPCIONAIS**

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Millmount Healthcare Limited  
Block 7 City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Irlanda

## **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 excepcionais 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:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Para caracterizar melhor a segurança e a eficácia a longo prazo do maralixibat no tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS), o titular da AIM deverá conduzir e apresentar os resultados do estudo LEAP (MRX-311), de acordo com um protocolo acordado.	Anual (com a reavaliação anual)
Para assegurar uma monitorização adequada da segurança e eficácia do maralixibat no tratamento de doentes com síndrome de Alagille (ALGS), o titular da AIM deverá apresentar atualizações anuais sobre qualquer informação nova sobre a segurança e a eficácia do maralixibat.	Anual (com a reavaliação anual)

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Livmarli 9,5 mg/ml solução oral

maralixibato

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

Cada ml de solução contém cloreto de maralixibato equivalente a 9,5 mg de maralixibato

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém propilenoglicol (E1520). Consultar o folheto para obter mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

Um frasco de 30 ml

Três seringas orais (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

**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

Após a primeira abertura do frasco, utilizar o medicamento no prazo de 100 dias. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Eliminar após 100 dias a contar da primeira abertura.

Data da primeira abertura: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

Mirum Pharmaceuticals International B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043 GR Amsterdam  
Países Baixos

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

EU/1/22/1704/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Livmarli

**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****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Livmarli 9,5 mg/ml solução oral

maralixibato

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

Cada ml de solução contém cloreto de maralixibato equivalente a 9,5 mg de maralixibato

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém propilenoglicol. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

30 ml

**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****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura do frasco, utilizar o medicamento no prazo de 100 dias. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Eliminar após 100 dias a contar da primeira abertura.

Data da primeira abertura: \_\_/\_\_/\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

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

EU/1/22/1704/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**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 utilizador

### Livmarli 9,5 mg/ml solução oral maralixibato

▼ 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 você ou a sua criança 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você ou a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Livmarli e para que é utilizado**

##### **O que é Livmarli**

Livmarli contém a substância ativa maralixibato. Ajuda a remover substâncias chamadas ácidos biliares do organismo.

Os ácidos biliares encontram-se num líquido digestivo chamado bílis, que é produzido pelo fígado. Os ácidos biliares deslocam-se do fígado para o intestino, onde ajudam na digestão dos alimentos. Após ajudarem na digestão, regressam ao fígado.

##### **Para que é utilizado Livmarli**

Livmarli é utilizado para tratar o prurido colestático em doentes com 2 meses de idade ou mais que têm síndrome de Alagille (ALGS).

A ALGS é uma doença genética rara que pode resultar numa acumulação de ácidos biliares no fígado. A isto chama-se colestase. A colestase pode piorar com o passar do tempo e, com frequência, causa comichão intensa, depósitos de gordura sob a pele (xantomias), crescimento lento e cansaço.

##### **Como é que Livmarli (maralixibato) atua**

O maralixibato atua ao reduzir a acumulação dos ácidos biliares no fígado. Isto acontece através do bloqueio da recaptação dos ácidos biliares pelo fígado assim que a sua função nos intestinos estiver concluída. Isto permite que os ácidos biliares sejam eliminados do organismo nas fezes.

#### **2. O que precisa de saber antes de você ou a sua criança tomar Livmarli**

##### **Não utilize Livmarli**

- se você ou a sua criança tem alergia ao maralixibato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Consulte o seu médico se a sua diarreia piorar enquanto estiver a tomar Livmarli. Se tiver diarreia, beba muitos líquidos para evitar ficar desidratado.

Poderão observar-se níveis aumentados das enzimas hepáticas nas análises da função hepática quando está a tomar Livmarli. Antes de começar a tomar Livmarli, o seu médico vai pedir-lhe análises ao fígado para verificar se o seu fígado está a funcionar bem. O seu médico fará controlos regulares para monitorizar a sua função hepática.

O seu médico poderá pedir análises ao sangue antes de iniciar e durante o tratamento com Livmarli para verificar o seu INR (razão normalizada internacional, uma análise laboratorial que monitoriza o seu risco de hemorragia) e os seus níveis de determinadas vitaminas que são armazenadas na gordura do corpo (vitaminas A, D, E e K). Se os seus níveis de vitaminas forem baixos, o seu médico poderá recomendar que tome vitaminas.

Algumas doenças, medicamentos ou cirurgias poderão afetar a velocidade com que os alimentos se deslocam ao longo do intestino. Também podem afetar a forma como os ácidos biliares se deslocam entre o fígado e os intestinos. Isto pode afetar o desempenho do maralixibato. Certifique-se de que o seu médico é informado sobre qualquer doença, medicamentos ou cirurgias que tenha, tome ou faça.

### **Crianças**

Livmarli não é recomendado para crianças com menos de 2 meses de idade. O motivo é porque ainda não se sabe se é seguro e eficaz neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Livmarli**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos de venda livre e medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Fluvastatina, rosuvastatina ou sinvastatina (medicamentos utilizados para tratar os níveis elevados de colesterol no sangue)
- Midazolam (um medicamento utilizado para a sedação ou para induzir o sono)
- Ácido ursodesoxicólico (um medicamento utilizado para tratar doenças do fígado)

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Se estiver grávida, é preferível não tomar Livmarli.

Livmarli pode ser utilizado se estiver a amamentar. Não passa para a sua corrente sanguínea e, portanto, não é de esperar que passe para o seu leite. Contudo, siga sempre os conselhos do seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Livmarli sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou muito reduzidos.

### **Livmarli contém propilenoglicol e sódio**

Este medicamento contém 364,5 mg de propilenoglicol em cada ml. Isto é igual a cerca de 10 µg/kg. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Livmarli**

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



### Que quantidade tomar

- A dose de Livmarli que vai receber baseia-se no seu peso. O seu médico vai calcular a sua dose e dizer-lhe que quantidade tomar e que seringa oral deve utilizar.
- A dose-alvo é de 380 microgramas de maralixibato por cada quilograma de peso corporal, uma vez por dia.
- A dose inicial é de 190 microgramas por cada quilograma de peso corporal, uma vez por dia.
- Esta dose será aumentada para 380 microgramas por cada quilograma de peso corporal, uma vez por dia, ao fim da primeira semana. O seu médico vai dizer-lhe quando pode aumentar a dose. Também lhe vai dizer a quantidade que deve tomar e que tamanho de seringa deve utilizar para a dose mais elevada.

### Tomar este medicamento

Pode tomar Livmarli juntamente com alimentos ou em jejum, até 30 minutos antes de comer, de manhã.

Administre a dose na boca com a seringa oral e engula (ver Figura M). Não misture a solução oral com alimentos ou bebidas.

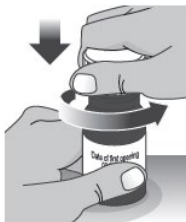
Utilize a tabela a seguir para garantir que utiliza a seringa oral de tamanho correto para a dose que lhe foi receitada:

Volume da dose receitada (ml)	Tamanho da seringa oral (ml)
0,1 a 0,5	0,5
0,6 a 1	1
1,25 a 3	3

### Como tomar uma dose deste medicamento

#### Passo 1: Retirar a dose

- 1.1** Para abrir o frasco, retire o fecho resistente à abertura por crianças, empurrando com firmeza para baixo enquanto a roda para a esquerda (sentido anti-horário) (ver Figura A). Não deite fora o fecho resistente à abertura por crianças pois vai precisar de a voltar a colocar depois de ter tirado a dose que necessita.



**Figura A**

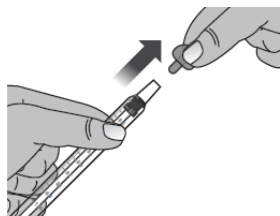
1.2 Certifique-se de que utiliza a seringa oral de tamanho correto para a dose que lhe foi receitada (ver tabela acima). O seu médico vai dizer-lhe que seringa deve utilizar.

- Se vai utilizar uma seringa oral nova, retire-a do invólucro (ver Figura B). Deite fora o invólucro no lixo doméstico.
- Se vai utilizar uma seringa oral que já utilizou, certifique-se de que foi limpa e que está seca (ver passo 2.4 para instruções de limpeza).



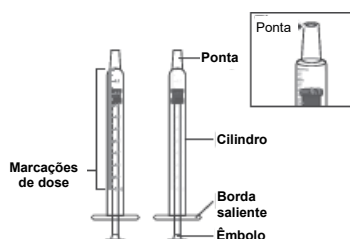
**Figura B**

- Se a seringa oral tiver uma tampa, retire-a e deite-a fora no lixo doméstico (ver Figura C).



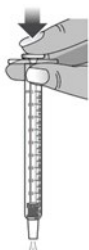
**Figura C**

A seringa tem marcações de dose no cilindro. Uma extremidade da seringa tem uma ponta que é utilizada para introduzir no frasco do medicamento. A outra extremidade da seringa tem uma borda saliente e um êmbolo, que é utilizado para empurrar o medicamento para fora da seringa para ser administrado (ver Figura D).



**Figura D**

1.3 Empurre o êmbolo até ao fim para retirar o ar da seringa (ver Figura E).



**Figura E**

- 1.4 Certifique-se de que retira o fecho do frasco e introduza a ponta da seringa no frasco na vertical. A ponta da seringa deve encaixar perfeitamente no orifício do frasco (ver Figura F).

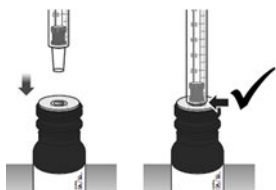


Figura F

- 1.5 Com a seringa colocada, inverta o frasco (ver Figura G).

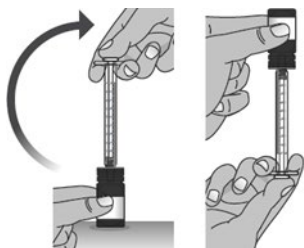


Figura G

- 1.6 Para retirar uma dose do frasco, puxe o êmbolo lentamente até este estar alinhado com a marcação no cilindro da seringa que corresponde à dose receitada (ver Figura H). Existem dois tipos de êmbolos que poderá receber com a seringa: um êmbolo de ponta achatada ou um êmbolo de ponta em bico (ver Figura I sob 1.6). Consulte a Figura I para ver como alinhar o êmbolo com a sua dose receitada. Para um êmbolo de ponta plana, a ponta plana do êmbolo deve ficar alinhada com a marcação no cilindro que corresponde à dose receitada (Figura I.a). Para um êmbolo de ponta bicuda transparente, certifique de que a parte plana e larga abaixo da ponta está alinhada com a marcação correta (Figura I.b.).

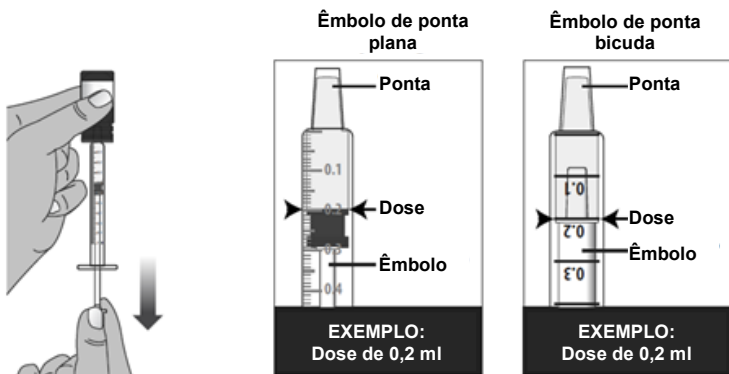


Figura H

Figura I.a.

Figura I.b.

- 1.7 Verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se vir bolhas de ar:
- Empurre as bolhas de ar para dentro do frasco, empurrando, para tal, o êmbolo (ver Figura J)
  - em seguida, volte a retirar a dose receitada seguindo as instruções do passo 1.6.

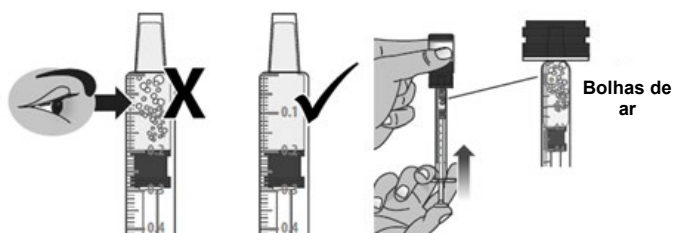
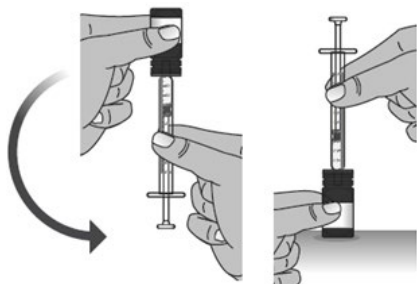


Figura J.a.

Figura J.b.

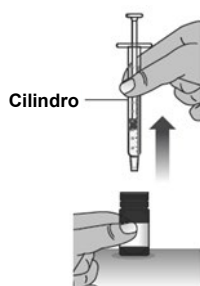
Verifique se existem bolhas de ar      Empurre o êmbolo da seringa para retirar as bolhas de ar

- 1.8 Quando tiver retirado a dose correta sem bolhas de ar, deixe a seringa no frasco e volte a colocar o frasco na posição original (ver Figura K).



**Figura K**

- 1.9 Retire a seringa com cuidado do frasco (ver Figura L), segurando no frasco com firmeza numa mão e segurando na seringa pelo cilindro com a outra mão.
- Não empurre o êmbolo da seringa durante este passo.

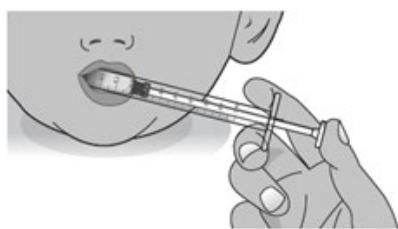


**Figura L**

## **Passo 2: Administrar a dose**

**Nota:** você ou a sua criança deve permanecer na vertical enquanto toma a dose e durante alguns minutos a seguir.

- 2.1 Introduza a ponta da seringa encostada ao lado de dentro da bochecha (ver Figura M). Empurre o êmbolo lentamente até ao fim para esguichar com suavidade toda a dose de solução oral para dentro da boca (ver Figura N).



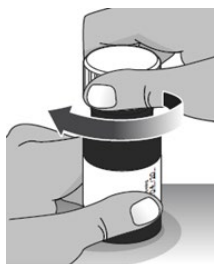
**Figura M**



**Figura N**

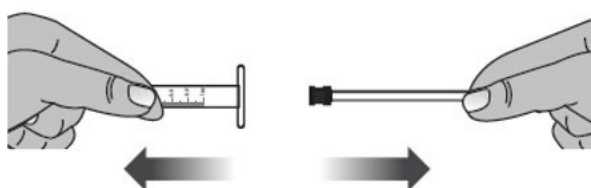
- 2.2 Certifique de que engole/a criança engole a dose. Se não tiver a certeza de que toda a dose foi engolida, não administre outra dose. Aguarde até ser hora de tomar a dose seguinte.

**2.3 Para fechar o frasco**, enrosque o fecho resistente à abertura por crianças no frasco rodando-a para a direita (sentido horário) (ver Figura O).



**Figura O**

**2.4** Retire o êmbolo do cilindro da seringa (ver Figura P) e lave-o com água depois de cada utilização. Deixe o êmbolo secar ao ar antes de o voltar a utilizar.



**Figura P**

- As seringas orais podem ser lavadas com água, secas ao ar e reutilizadas durante 100 dias.

### **Se tomar mais Livmarli do que deveria**

Se tomar mais Livmarli do que deveria, informe o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Livmarli**

- Se uma dose for esquecida nas 12 horas a seguir à hora a que habitualmente você ou a sua criança toma Livmarli, tome-a logo que possível. Em seguida, continue a tomar como é habitual.
- Se já passaram mais de 12 horas em relação à dose esquecida, não tome a dose esquecida. Tome a dose seguinte à hora habitual.

### **Se parar de tomar Livmarli**

Não pare de tomar Livmarli sem falar primeiro com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia
- dor de barriga (abdominal)

Estes efeitos indesejáveis são habitualmente ligeiros a moderados e podem melhorar durante o tratamento continuado com Livmarli.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Livmarli

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

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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.

Assim que o frasco for aberto, deve conservá-lo a temperatura inferior a 30 °C e utilizar o medicamento nos 100 dias a seguir à abertura. Após 100 dias, o frasco deve ser eliminado mesmo que não esteja vazio. Escreva a data da abertura no frasco de Livmarli.

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 Livmarli

- A substância ativa é o cloreto de maralixibato. Cada ml de solução contém cloreto de maralixibato equivalente a 9,5 mg de maralixibato.
- Os outros componentes são propilenoglicol (E1520) (ver secção 2 “Livmarli contém propilenoglicol”), edetato dissódico (ver secção 2 “Livmarli contém propilenoglicol e sódio”), sucralose, aroma de uva e água purificada.

### Qual o aspeto de Livmarli e conteúdo da embalagem

Livmarli é uma solução oral transparente e incolor a amarela clara. É conservada num frasco de plástico de 30 ml, de cor âmbar com um adaptador pré-instalado e um fecho resistente à abertura por crianças com revestimento de espuma. São fornecidos três tamanhos de seringa oral (0,5 ml, 1 ml e 3 ml) na embalagem e que são compatíveis com o adaptador pré-instalado e a cápsula de fecho do frasco que pode voltar a ser fechada. Para garantir uma dose correta de Livmarli, consulte a tabela na secção 3 (“Como tomar Livmarli”) para a seleção da seringa oral de tamanho correto.

### Apresentação

Um (1) frasco com 30 ml e 3 seringas orais (0,5 ml, 1 ml, 3 ml).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mirum Pharmaceuticals International B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043 GR Amsterdam,  
Países Baixos

### Fabricante

Millmount Healthcare Limited  
Block 7 City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Irlanda

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

**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.

**ANEXO IV**  
**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO**  
**MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADAS PELA AGÊNCIA**  
**EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**



**Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.