

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 de:

- prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS, *Alagille syndrome*) com idade igual ou superior a 2 meses,
- colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC, *Progressive familial intrahepatic cholestasis*) em doentes com idade igual ou superior a 3 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.

Síndrome de Alagille (ALGS)

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, deve 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 novo aumento gradual da dose, conforme tolerado. O volume da 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: ALGS

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	3	2,5	
70 ou superior	1,5		3	

Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC)

A dose inicial é de 285 µg/kg uma vez ao dia (QD) e pode ser aumentada após 1–2 semanas para 285 µg/kg duas vezes ao dia (BID, de manhã e à noite). Após 1–2 semanas, a dose pode ser aumentada para 570 µg/kg duas vezes ao dia se for clinicamente indicado, conforme tolerado. A Tabela 2 fornece a dose em ml de solução a ser administrada para cada intervalo de peso. Em caso de fraca tolerabilidade, deve considerar-se a redução da dose ou a interrupção do tratamento. Pode tentar-se um novo aumento gradual da dose, conforme tolerado. O volume da dose diária máxima para doentes acima de 50 kg é de 6 ml (57 mg).

Tabela 2: Volume da dose individual por peso do doente: PFIC

Peso do doente (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volume QD ou BID (ml)	Tamanho do dispensador (ml)	Volume BID (ml)	Tamanho do dispensador (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6 a 7	0,2		0,4	
8 a 9	0,25		0,5	1
10 a 12	0,35		0,6	
13 a 15	0,4		0,8	
16 a 19	0,5		1	
20 a 24	0,6	1	1,25	3
25 a 29	0,8		1,5	
30 a 34	0,9		2	
35 a 39	1,25	3	2,25	
40 a 49	1,25		2,75	
50 a 59	1,5		3	

Peso do doente (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volume QD ou BID (ml)	Tamanho do dispensador (ml)	Volume BID (ml)	Tamanho do dispensador (ml)
60 a 69	2		3	
70 a 79	2,25		3	
80 ou superior	2,5		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, essa dose deve ser omitida e o horário original da dose deve ser retomado com a toma seguinte programada.

Populações especiais

Compromisso renal

O maralixibato não foi estudado em doentes com compromisso renal ou doença renal terminal (DRT) com necessidade de hemodiálise. O maralixibato possui concentrações plasmáticas mínimas e uma excreção renal negligenciável (ver secção 5.2).

ALGS: Não são necessários ajustes da dose.

PFIC: A dose máxima recomendada de Livmarli em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina $\text{CrCl} \geq 30$ e < 60 ml/min) é de 285 µg/kg BID, devido ao teor de propilenoglicol. Livmarli não deve ser utilizado em doentes com PFIC e compromisso renal grave (depuração da creatinina $\text{CrCl} < 30$ ml/min; ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático

O maralixibato não foi suficientemente estudado em doentes com compromisso hepático.

ALGS: Devido a uma absorção mínima do maralixibato, 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.

PFIC: A dose máxima recomendada de Livmarli em doentes com compromisso hepático moderado é de 285 µg/kg BID, devido ao teor de propilenoglicol. Livmarli não deve ser utilizado em doentes com PFIC e compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Livmarli em crianças com menos de 2 meses de idade com ALGA, ou menos de 3 meses de idade com PFIC, não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, não podendo ser feitas recomendações posológicas nestes grupos etários.

ALGS (≥ 2 meses de idade): Não são necessários ajustes da dose.

PFIC (≥ 3 meses de idade): A dose máxima recomendada de Livmarli em doentes com PFIC com menos de 5 anos de idade é de 285 µg/kg BID, devido ao teor de propilenoglicol (ver secção 4.4).

Deve ser dada especial atenção ao cálculo exato da dose de Livmarli e à comunicação clara das instruções posológicas aos prestadores de cuidados e aos doentes para minimizar o risco de dosagem errada e sobredosagem.

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 para a dose uma vez ao dia, ou de manhã e à noite no caso da dosagem duas vezes ao dia.

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. As Tabelas 1 e 2 fornecem 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. Doentes com PFIC com compromisso hepático e/ou renal grave devido ao possível risco de toxicidade pelo excipiente propilenoglicol (ver secção 4.4).

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, incluindo o transporte dos sais biliares para os canalículos biliares, têm o potencial para reduzir a eficácia do maralixibato.

Por este motivo, não se prevê que doentes com PFIC2 com ausência completa ou falta da função da proteína da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) (ou seja, doentes com o subtipo BSEP3 da PFIC2) respondam ao 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.

Foram observados elevações da ALT e da AST em alguns doentes a receberem maralixibato (ver secção 4.8). Devem monitorizar-se as provas da função hepática nos doentes antes de se iniciar o tratamento com maralixibato 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.

Doentes com PFIC com compromisso da capacidade de metabolizar e/ou eliminar o propilenoglicol (p. ex., doentes com compromisso hepático e/ou renal, doentes <5 anos de idade) apresentam um risco aumentado de desenvolver toxicidade por propilenoglicol quando recebem doses elevadas de Livmarli. Nesses doentes, recomenda-se uma dose reduzida de Livmarli (ver secção 4.2 e secção 4.4 “Propilenoglicol e possíveis risco de toxicidade”). Doentes com PFIC com compromisso hepático e/ou renal grave não devem ser tratados com Livmarli (ver secção 4.3).

Excipientes com efeito conhecido

Propilenoglicol e possíveis risco de toxicidade

Este medicamento contém 364,5 mg de propilenoglicol (E1520) em cada ml de solução oral.

ALGS: A administração da dose de Livmarli de 380 µg/kg QD irá resultar numa exposição até 17 mg/kg/dia de propilenoglicol.

PFIC: A administração da dose de Livmarli de 285 µg/kg BID irá resultar numa exposição até 26 mg/kg/dia de propilenoglicol e da dose de Livmarli de 570 µg/kg irá resultar numa exposição até 50 mg/kg/dia de propilenoglicol.

A quantidade total de propilenoglicol de todos os medicamentos e suplementos alimentares, incluindo Livmarli solução oral, deve ser tida em consideração ao avaliar o possível risco de toxicidade por propilenoglicol, especialmente em doentes com capacidade limitada de metabolizar ou excretar o propilenoglicol (p. ex., doentes com menos de 5 anos de idade, ou doentes com função renal ou hepática reduzida) (ver secções 4.2 e 4.3). A administração concomitante com qualquer substrato da álcool desidrogenase, tal como o etanol, pode aumentar o risco de toxicidade por propilenoglicol.

Acontecimentos adversos relacionados com toxicidade por propilenoglicol: p. ex., hiperosmolalidade (com ou sem acidose láctica), disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda; cardiotoxicidade (arritmia, hipotensão); depressão do sistema nervoso central (depressão, coma, convulsões), depressão respiratória, dispneia; disfunção hepática; reação hemolítica (hemólise intravascular) e hemoglobinúria; ou disfunção multissistémica de órgãos. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de uma possível toxicidade por polipropileno.

Sódio

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. Devido ao teor de propilenoglicol, como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Livmarli 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

Mais de 280 doentes com doenças hepáticas colestáticas com idade entre 1 mês e 24 anos foram tratados com maralixibato em estudos clínicos com ocultação e abertos, incluindo 94 doentes com ALGS tratados durante um período máximo de 5 anos, e 134 doentes com PFIC tratados durante um período máximo de 7 anos.

O perfil de segurança de maralixibato é consistente em todas as indicações e grupos etários. As reações adversas mais frequentes em doentes com ALGS com mais de 12 meses de idade foram diarreia (36,0%), seguida por dor abdominal (29,1%). Da mesma forma, diarreia (27,7%) e dor abdominal (6,4%) foram as reações adversas mais frequentes em doentes com PFIC com mais de 12 meses de idade. A reação adversa mais frequente em doentes com ALGS com menos de 12 meses de idade foi diarreia (20,0%). Da mesma forma, diarreia (23,5%) foi a reação adversa mais frequente em doentes com PFIC com menos de 12 meses de idade.

Lista tabelada de reações adversas

Na ALGS, o perfil de segurança do maralixibato baseia-se numa análise agrupada de dados de uma revisão de 5 estudos clínicos em doentes (n=86) com idade entre 1 e 17 anos (mediana de 5 anos); a mediana da duração da exposição foi de 2,5 anos (intervalo: 1 dia a 5,5 anos).

Na PFIC, o perfil de segurança baseia-se principalmente na análise de dados com dupla ocultação controlados com placebo no ensaio principal da PFIC e no estudo de extensão aberto (n=93, com 88 doentes tratados com a dose recomendada de maralixibato). Os doentes tratados com maralixibato tinham entre 1 e 17 anos de idade (mediana de 4 anos); a duração mediana da exposição foi de 83,5 semanas (intervalo: 1,7 a 177,1 semanas). Num estudo clínico de fase 2 (LUM001-501) e num estudo de seguimento a longo prazo aberto (MRX-800; duração total da exposição até 7 anos) foram recolhidas evidências adicionais sobre a segurança a longo prazo com uma dose menor de maralixibato ($\geq 266 \mu\text{g/kg/dia}$).

No grupo etário com menos de 1 ano de idade, 17 doentes com ALGS e 10 doentes com PFIC foram tratados com doses recomendadas de maralixibato (ver secção 5.1).

A Tabela 3 apresenta as reações adversas notificadas nestas análises.

As reações adversas em doentes tratados com maralixibato estão listadas a seguir segundo 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 3: Reações adversas comunicadas em doentes com ALGS e PFIC

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

Afeções hepatobiliares	Frequentes	ALT e AST aumentadas
------------------------	------------	----------------------

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 com ALGS. Nenhuma reação adversa de diarreia ou dor abdominal foi grave. Na maioria dos casos, o tempo até ao aparecimento da diarreia ou dor abdominal situava-se dentro do primeiro mês de tratamento. Tanto para ALGS como para PFIC, a mediana da duração dos episódios de diarreia e dor abdominal foi inferior a 1 semana. Não foi observada qualquer relação do tipo dose-resposta para diarreia ou dor abdominal. O tratamento foi interrompido ou a dose foi reduzida devido a reações adversas gastrointestinais em 4 (4,7%) doentes com ALGS e em 3 (6,4%) doentes com PFIC, levando à melhoria ou resolução das reações adversas. Um doente com PFIC (2,1%) com diarreia ligeira descontinuou o tratamento; fora isso, nenhum doente descontinuou Livmarli devido a reações adversas gastrointestinais. As elevações na ALT e AST, parcialmente acompanhadas de aumento da bilirrubina, foram maioritariamente transitórias e de intensidade ligeira ou moderada.

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.

Livmarli contém propilenoglicol; a sobredosagem poderá resultar em sobredosagem por polipropileno (ver secção 4.4).

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 toxicidade por polipropilenoglicol (ver secção 4.4). No caso de sobredosagem, o propilenoglicol pode ser removido do organismo mediante diálise.

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 recaptção de ácidos biliares e aumentar a depuração dos ácidos biliares através do cólon, reduzindo a concentração de ácidos biliares no soro.

Eficácia clínica na ALGS

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.

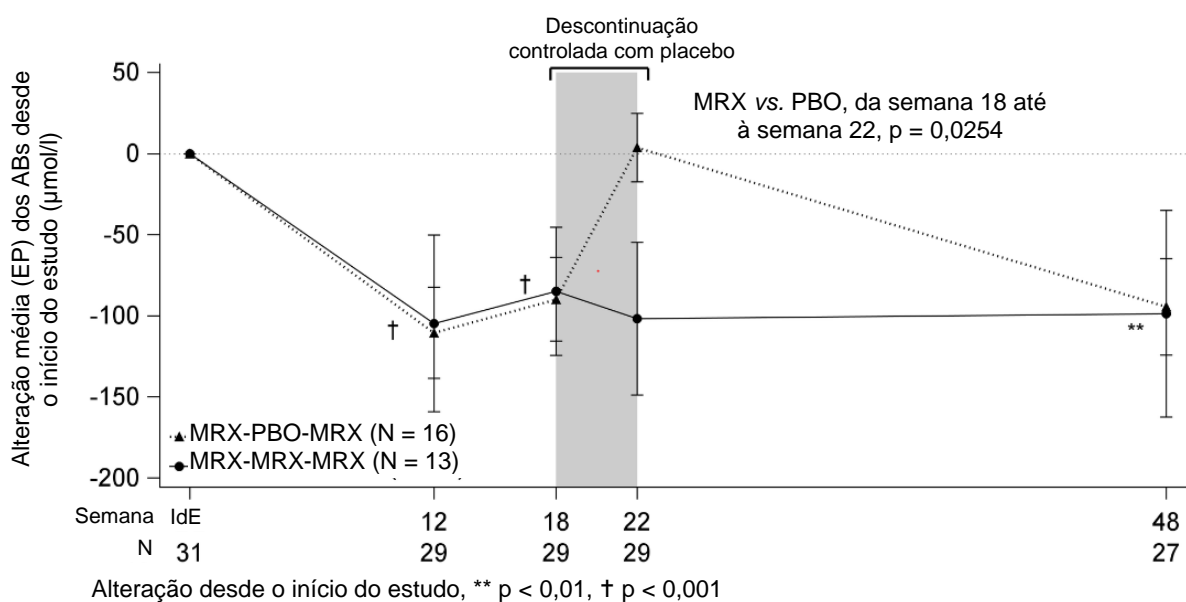
Após um período inicial de aumento da dose de 5 semanas, os doentes receberam tratamento em regime aberto com 380 µg/kg de maralixibato uma vez por dia durante 13 semanas; dois doentes descontinuaram o tratamento durante estas primeiras 18 semanas do tratamento inicial em regime aberto. Os 29 doentes 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

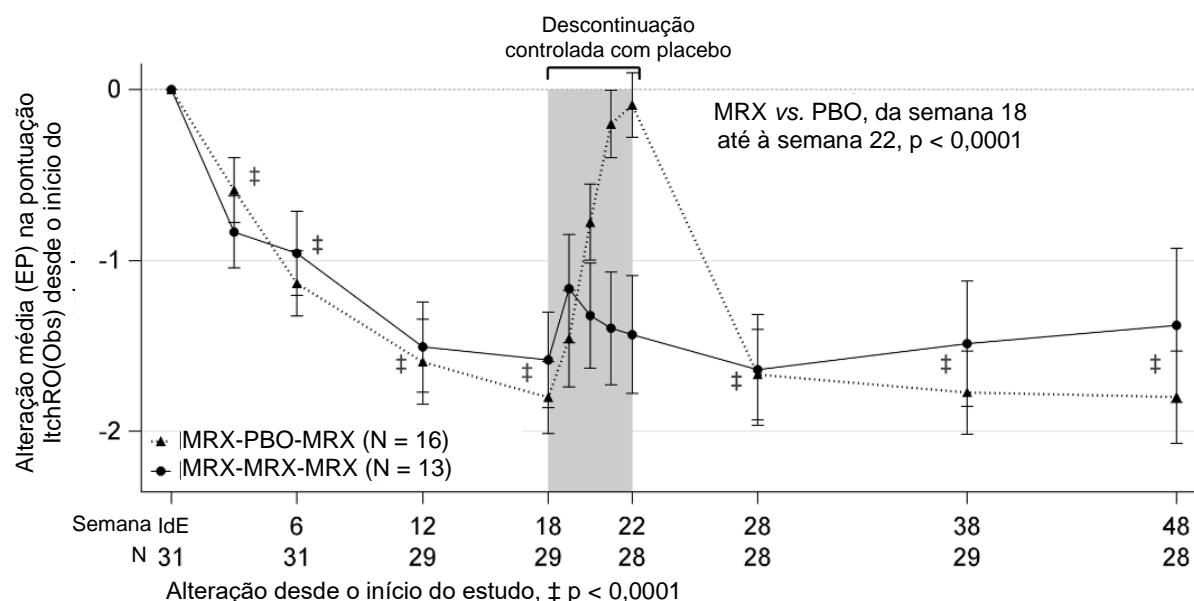
Prurido

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 maralixibato e aqueles 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 = maralixibato; 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 maralixibato.

Prevê-se que o mecanismo de ação do maralixibato 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.

Eficácia clínica na PFIC

A eficácia do maralixibato foi avaliada num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo de 26 semanas (MRX-502). Foram incluídos noventa e três doentes com diagnóstico de PFIC baseado na documentação de colestase intra-hepática com prurido persistente, testes de função hepática anormais e/ou evidências de doença hepática progressiva, com idade >12 meses e <18 anos. Os doentes foram submetidos a genotipagem para confirmação do tipo de PFIC. O prurido persistente foi definido como >6 meses com uma média da pontuação do prurido na ItchRO[Obs] igual ou superior a 1,5 nas 4 semanas anteriores ao início do estudo.

Foram excluídos doentes com cirrose descompensada, antecedentes ou presença de qualquer condição conhecida por interferir na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de fármacos, incluindo no metabolismo dos sais biliares no intestino, e diarreia crónica exigindo fluido intravenoso ou intervenção nutricional.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receberem maralixibato 570 $\mu\text{g/kg}$ (n=47) ou placebo por via oral (n=46) duas vezes ao dia durante 26 semanas com um período inicial de aumento da dose de 4–6 semanas, iniciando com 142 $\mu\text{g/kg}$ duas vezes ao dia. O período do estudo de 26 semanas foi concluído por 92,5% dos doentes (44/47 com maralixibato e 42/46 com placebo), tendo 7 descontinuado o estudo (4 retiradas do consentimento, 1 acontecimento adverso de diarreia ligeira,

1 transplante hepático e 1 progressão da doença). Os doentes que concluíram o ensaio principal foram elegíveis para participar num ensaio de extensão aberto (MRX-503).

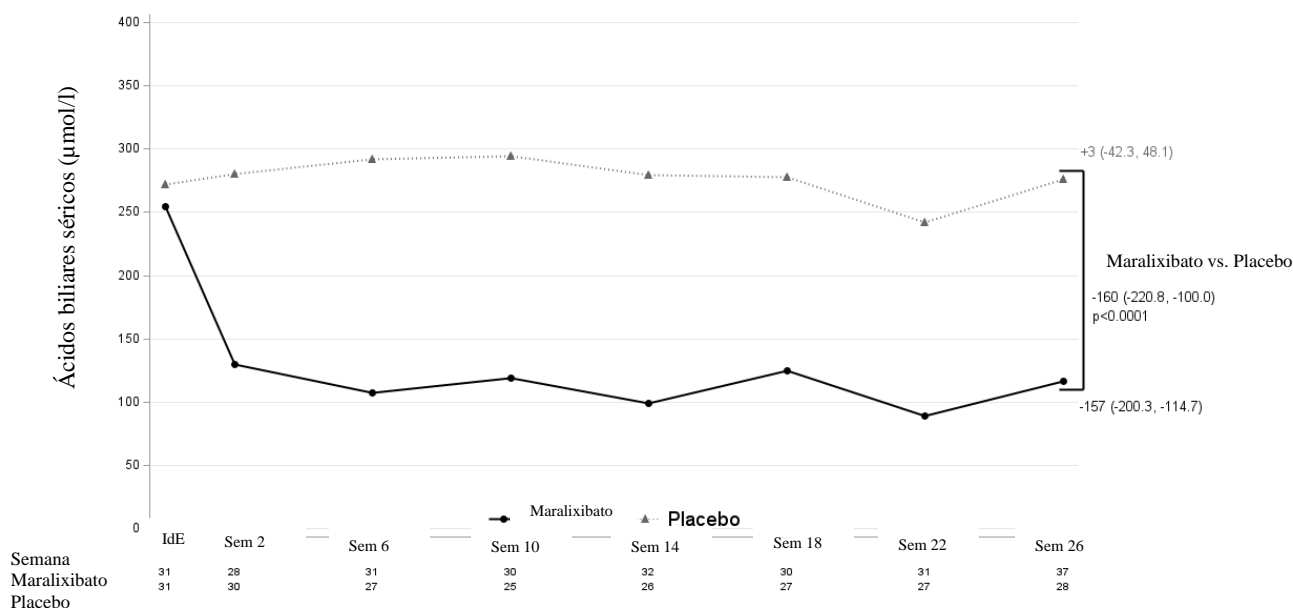
Os parâmetros de avaliação de eficácia no ensaio principal incluíram alterações na gravidade do prurido, nos níveis de ácidos biliares séricos, nos testes de função hepática e no crescimento.

Os parâmetros de avaliação de eficácia foram avaliados em doentes com resultados de testes genéticos consistentes com variantes bialélicas causadoras de PFIC (n=64): *ABCB11*/BSEP (PFIC2) n=31; *ATP8B1*/FIC1 (PFIC1) n=13; *ABCB4*/MDR3 (PFIC3) n=9; *TJP2* (PFIC4) n=7; *MYO5B* (PFIC 6) n=4. Havia mais doentes do sexo feminino (53,1%) e a média etária era de 4,6 anos, com um intervalo de 1 a 15 anos. A maioria dos doentes estava sob terapêutica estável com ácido ursodesoxicólico (89,1%) ou rifampicina (51,6%) no início do estudo. As médias de início do estudo (desvio padrão [DP]) dos parâmetros dos testes hepáticos foram as seguintes: níveis de ácidos biliares séricos 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, AST 113 (82) U/l, ALT 107 (87) U/l, e TB 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, DB 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. A média (DP) da pontuação média da gravidade do prurido matinal na ItchRO(Obs) no início do estudo foi de 2,8 (0,87). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento nas características ou nos parâmetros da doença no início do estudo.

Ácidos biliares séricos (ABs)

A alteração média no nível de ácidos biliares séricos totais entre os grupos de tratamento com maralixibato e placebo desde o início do estudo até à média de semanas 18, 22 e 26 foi estatisticamente significativa com uma alteração na média dos mínimos quadrados (MQ) do placebo de -160 $\mu\text{mol/l}$ (IC 95%: -220,8; -100,0) (Figura 3).

Figura 3: Níveis médios de ácidos biliares séricos observados ao longo do tempo na PFIC 1, 2, 3, 4 e 6 (Estudo MRX-502)



IdE=Início do estudo; Sem=Semana. Os valores observados são apresentados. As estatísticas apresentadas são médias das semanas 18, 22 e 26, utilizando uma média igualmente ponderada das 3 estimativas específicas das visitas individuais obtidas a partir de um modelo misto de medidas repetidas (MMMR) com a alteração desde o início do estudo como variável dependente e os efeitos categóricos fixos do grupo de tratamento, tipo de PFIC, visita de análise e interação tratamento-visita, bem como as covariáveis fixas contínuas da pontuação de início do estudo e da interação entre pontuação de início do estudo-visita. A estimativa da média dos mínimos quadrados e o intervalo de confiança de 95% são apresentados.

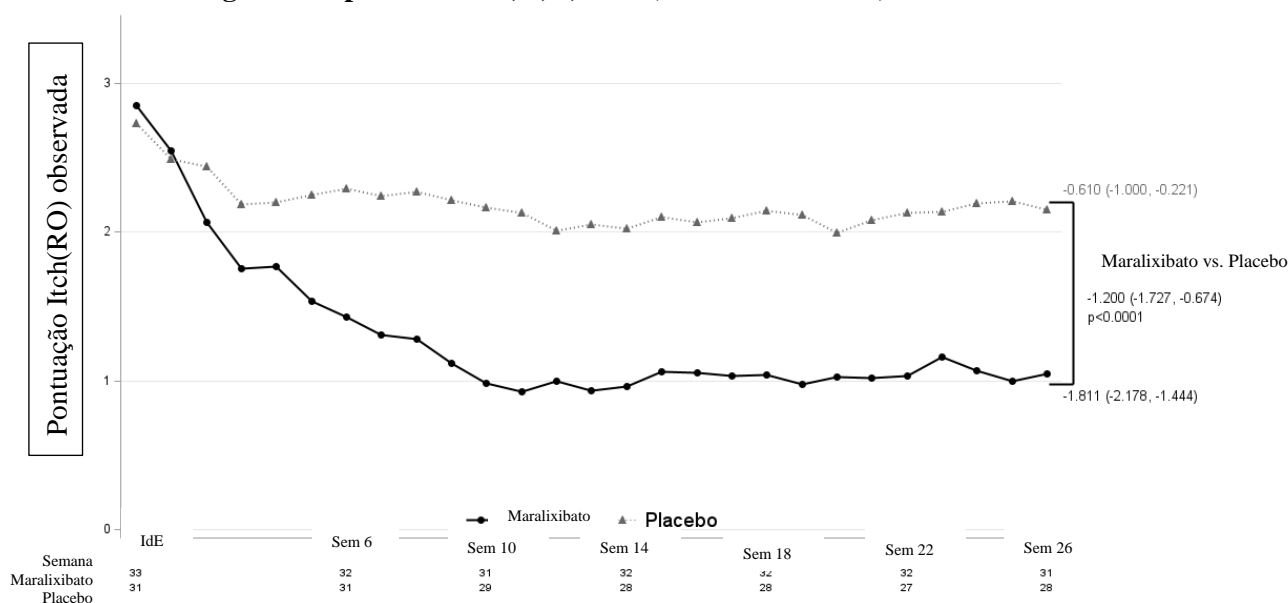
A percentagem de respondedores com ácidos biliares séricos foi de 45,5% nos participantes com maralixibato e de 6,5% nos participantes com placebo, com uma diferença (IC 95%) de 39,0% (16,5%; 58,2%). Os respondedores com ácidos biliares séricos foram definidos como um participante com um nível de ABs médio de <102 $\mu\text{mol/l}$ (aplica-se apenas se o nível de ABs de início do estudo fosse

$\geq 102 \mu\text{mol/l}$) OU uma redução média $\geq 75\%$ relativamente ao início do estudo. Para efeitos de determinação da resposta foi utilizado o valor médio de ABs dos valores das semanas 18, 22 e 26.

Prurido

O maralixibato demonstrou diferenças entre os grupos de tratamento com maralixibato e placebo quanto à alteração da pontuação da intensidade matinal média na ItchRO(Obs) entre o início do estudo e as semanas 15–26, com uma alteração média dos MQ do placebo -1200 (IC 95%: -1727 ; $-0,674$; Figura 4).

Figura 4: Média semanal observada da pontuação da intensidade matinal diária do prurido ao longo do tempo na PFIC 1, 2, 3, 4 e 6 (Estudo MRX-502)



IdE=Início do estudo; Sem=Semana. Os valores observados são apresentados. As estatísticas apresentadas são médias dos períodos de tempo das semanas 15–18, 19–22 e 23–26, utilizando uma média igualmente ponderada das 3 estimativas específicas das visitas individuais obtidas a partir de um modelo misto de medidas repetidas (MMMR) com a alteração desde o início do estudo como variável dependente e os efeitos categóricos fixos do grupo de tratamento, tipo de PFIC, visita de análise e interação tratamento-visita, bem como as covariáveis fixas contínuas da pontuação de início do estudo e da interação entre pontuação de início do estudo-visita. A estimativa da média dos mínimos quadrados e o intervalo de confiança de 95% são apresentados.

A Tabela 4 apresenta os resultados da comparação dos resultados da ItchRO(Obs) entre maralixibato e placebo.

Tabela 4: Proporção de respondedores com prurido (Estudo MRX-502)

Categoria de Tipo de respondedor	Maralixibato (n=33)	Placebo (n=31)
Respondedores ItchRO(Obs); pontuação média ≤ 1 OU alteração relativamente ao início do estudo $\leq -1,0$		
Respondedor(%)	63,6	25,8
Valor p vs. diferença relativamente ao placebo (IC 95%)	0.0023	37.8 (11,3; 59,4)

Os valores p comparando os grupos de tratamento de maralixibato e placebo são calculados utilizando um teste exato de Barnard.

Os intervalos de confiança de 95% exatos baseiam-se numa estatística de pontuação.

Análises exploratórias demonstram uma redução (melhoria) mais pronunciada nas pontuações médias dos distúrbios do sono no grupo de tratamento com maralixibato comparativamente com placebo.
Análises exploratórias demonstraram melhorias na bilirrubina durante o tratamento com maralixibato (Tabela 5). Níveis anormais de bilirrubina total no início do estudo normalizaram até à semana 26 em

40% (10/25) dos doentes com maralixibato vs. 0% (0/18) com placebo. Observou-se um aumento (melhoria) mais pronunciado na pontuação z de peso no grupo de tratamento com maralixibato comparativamente com placebo (alteração na média dos MQ do placebo de 0,227 [IC 95%: 0,012; 0,442; Tabela 5]).

Tabela 5: Parâmetros dos testes da função hepática e do crescimento para maralixibato vs. placebo ao longo do período de tratamento de 26 semanas em participantes com PFIC nas análises exploratórias do ensaio principal (MRX-502).

Parâmetro de avaliação de eficácia	Placebo (n=31)	Maralixibato (n=33)
Alanina aminotransferase (U/l)		
Início do estudo (média [EP])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC95%);		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartato aminotransferase (U/l)		
Início do estudo (média [EP])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC 95%);		14,1 (-26,57; 54,69)
Bilirrubina total (μmol/l)		
Início do estudo (média [EP])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC 95%);		-34,3 (-68,06; -0,46)
Bilirrubina direta (μmol/l)		
Início do estudo (média [EP])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC 95%);		-26,4 (-52,46; -0,26)
Pontuação z de altura		
Início do estudo (média [EP])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC 95%);		0,21 (-0,04; 0,5)
Pontuação z de peso		
Início do estudo (média [EP])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Alteração da média dos MQ desde o IE [EP] até às semanas 18–26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Diferença na média dos MQ vs. placebo (IC 95%);		0,23 (0,01; 0,4)

EP=erro padrão; MQ=mínimos quadrados; IC=intervalo de confiança; IE=início do estudo. Os valores de início do estudo são valores observados. Os valores da média dos MQ são médias das semanas 18, 22 e 26, utilizando uma média igualmente ponderada das 3 estimativas específicas das visitas individuais obtidas a partir de um modelo misto de medidas repetidas (MMMR) com a alteração desde o início do estudo como variável dependente e os efeitos categóricos fixos do grupo de tratamento, tipo de PFIC, visita de análise e interação tratamento-visita, bem como as covariáveis fixas contínuas da pontuação de início do estudo e da interação entre pontuação de início do estudo-visita.

Dos 64 doentes do ensaio principal (MRX-502) com resultados de testes genéticos consistentes com variantes bialélicas causadoras de PFIC, 57 foram incluídos numa análise intermédia do ensaio de extensão em curso (MRX-503). A duração média do tratamento com maralixibato foi de 47,3 semanas (intervalo: 4,1 semanas – 119,4 semanas). O maralixibato demonstrou manutenção do efeito terapêutico nos ácidos biliares séricos e nos níveis de bilirrubina bem como no prurido. As pontuações z de altura e peso melhoraram ainda mais.

Num ensaio de segurança aberto, com um único braço (MRX-801) em 10 doentes entre 1 e 11 meses de idade com PFIC (sem requisito de prurido ativo), na semana 13 observou-se em alguns doentes uma redução nos ABs, na bilirrubina total e bilirrubina direta. Dois doentes também apresentaram melhoria do prurido.

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 maralixibato situa-se no lúmen do intestino delgado, de tal forma que não são necessários níveis plasmáticos de maralixibato nem são relevantes para a sua eficácia. O maralixibato é minimamente absorvido e as suas concentrações plasmáticas estão, com frequência, abaixo do limite de deteção (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, não sendo necessário ajustar a dose para os efeitos dos alimentos. O maralixibato pode ser tomado antes (até 30 minutos) ou com uma refeição (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 [¹⁴C]-maralixibato, a radioatividade em circulação situou-se abaixo do limite de deteção 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 e PFIC com algum nível de compromisso hepático. A maioria dos doentes 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 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 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, carcinogenicidade, fertilidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento e toxicidade animal juvenil.

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 130 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 130 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: 9 de dezembro de 2022

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

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).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Devido ao teor de propilenoglicol e para minimizar os importantes potenciais riscos “Erro de medicação resultante de administração de dose errada (doentes com PFIC)”, o Titular da AIM deve disponibilizar em cada Estado-Membro (EM) em que Livmarli é comercializado:

- Um guia de administração desenvolvido para ajudar os médicos a orientar os doentes quanto ao esquema posológico, volume e tamanho da seringa necessário a ser utilizado.
- Uma brochura do doente onde o médico irá inserir a data, o peso do doente, a dose e o volume calculados e o tamanho da seringa necessário a ser utilizado.

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	Data limite
Para caracterizar melhor a segurança e a eficácia a longo prazo do maralixibato no tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) e no tratamento de doentes com PFIC, o titular da AIM deverá conduzir e apresentar os resultados do estudo LEAP (MRX-803), de acordo com um protocolo acordado.	Anual (com a reavaliação anual)
Para assegurar uma monitorização adequada da segurança e eficácia do maralixibato no tratamento de doentes com síndrome de Alagille (ALGS) e colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), o Titular da AIM deverá apresentar atualizações anuais sobre qualquer informação nova sobre a segurança e a eficácia do maralixibato.	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 SUBSTÂNCIA ATIVA

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 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 130 dias. Conservar a temperatura inferior a 30°C. Eliminar após 130 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 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 SUBSTÂNCIA ATIVA

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 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 130 dias. Conservar a temperatura inferior a 30°C. Eliminar após 130 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 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 (na forma de cloreto). 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). Livmarli também é utilizado para tratar a colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) em doentes com idade igual ou superior a 3 meses.

A ALGS e a PFIC são doenças genéticas raras que podem resultar numa acumulação de ácidos biliares no fígado. A isto chama-se colestase. A colestase pode piorar com o passar do tempo e causar comichão intensa, depósitos de gordura sob a pele (xantomas), 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).
- se você ou a sua criança tem compromisso dos rins e/ou do fígado grave.

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.

Tomar Livmarli com medicamentos que contêm álcool poderá induzir efeitos em crianças com menos de 5 anos de idade, ou em crianças com função do fígado e/ou dos rins reduzida. Se você ou a sua criança tem função do fígado e/ou dos rins reduzida, ou se a sua criança tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento, especialmente se você ou a sua criança utilizar outros medicamentos ou suplementos alimentares que contêm propilenoglicol ou álcool.

Crianças

Livmarli não é recomendado para crianças com síndrome de Alagille com menos de 2 meses de idade, ou crianças com PFIC com menos de 3 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 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. Quando tomado de acordo com a dosagem recomendada para ALGS, a exposição ao propilenoglicol será de até 17 mg/kg/dia. Quando tomado de acordo com a dosagem recomendada para PFIC, a exposição ao propilenoglicol será de até 50 mg/kg/dia.

Se a sua criança tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe administrar este medicamento, especialmente se utilizar outros medicamentos que contêm propilenoglicol ou álcool. Se está grávida ou a amamentar, ou se tem uma doença do fígado ou dos rins, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico. O seu médico poderá realizar exames adicionais enquanto estiver a tomar este medicamento.

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. O seu médico também vai documentar esta informação e outras informações relevantes (p. ex., o seu peso) numa brochura do doente. Leve a sua brochura do doente consigo sempre que visitar o seu médico. **Não calcule você mesmo a dose e tome apenas a dose que o seu médico calculou para si.** As doses de maralixibato administradas aos doentes com ALGS e PFIC são diferentes. O seu médico vai certificar-se de que é selecionada a dose correta para si, dependendo da sua doença e do seu peso corporal.
- Para ALGS: 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.
- Para PFIC: A dose inicial é de 285 microgramas por cada quilograma de peso corporal, uma vez por dia, de manhã.
 - Esta dose poderá ser aumentada para 285 microgramas por cada quilograma de peso corporal, duas vezes por dia, conforme tolerado.
 - Os doentes com menos de 5 anos de idade e doentes com compromisso moderado da função do fígado ou dos rins não devem tomar doses superiores a 285 microgramas por cada quilograma de peso corporal, duas vezes ao dia. O seu médico vai dizer-lhe se esta restrição da dose se aplica a si ou à sua criança.

Tomar este medicamento

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

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

Certifique-se de que mede cuidadosamente o volume para evitar uma sobredosagem.

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).

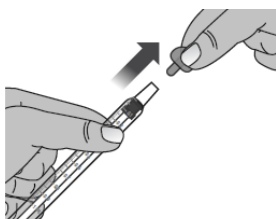


Figura C

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).

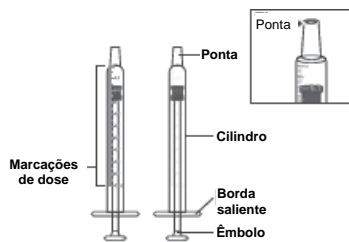


Figura D

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

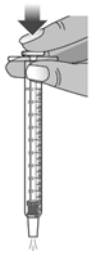


Figura E

- 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).

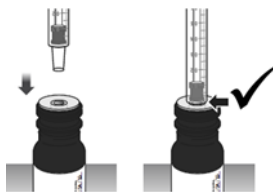


Figura F

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

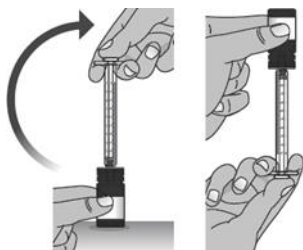


Figura G

- 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-se de que a parte plana e larga abaixo da ponta está alinhada com a marcação correta (Figura I.b.).

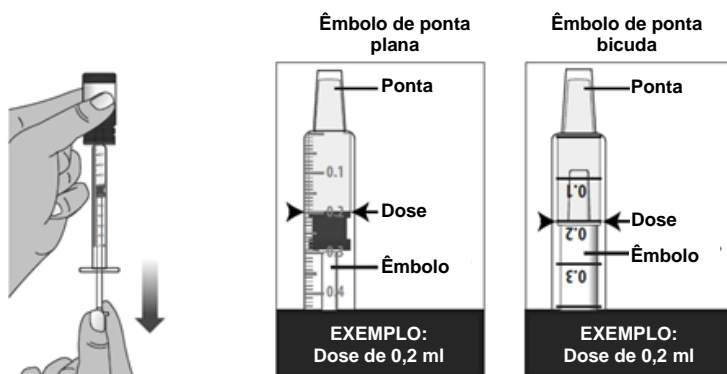


Figura H

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 prescrita seguindo as instruções do passo 1.6.

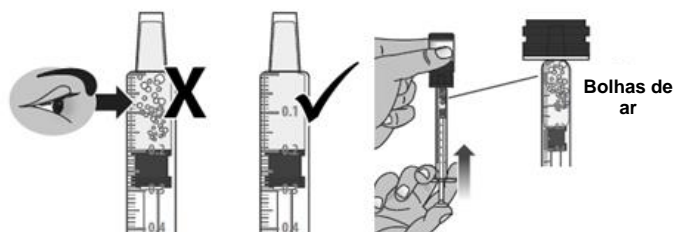


Figura J.a.

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).

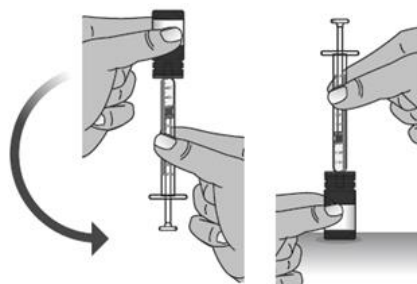


Figura K

- 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.

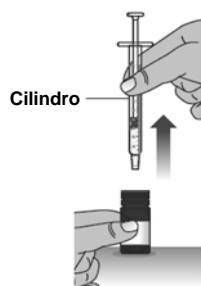


Figura L

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

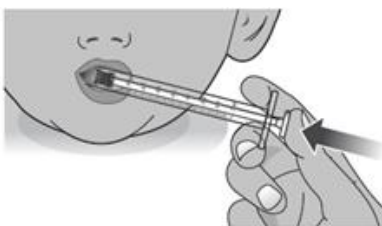


Figura N

- 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.

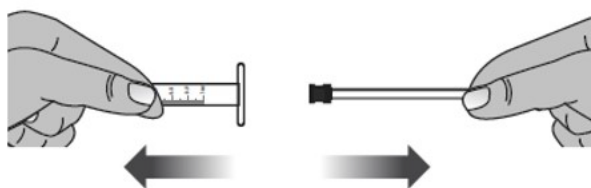


Figura P

- As seringas orais podem ser lavadas com água, secas ao ar e reutilizadas durante 130 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, 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) (ALGS)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de barriga (abdominal) (PFIC)
- enzimas hepáticas aumentadas (ALT, AST)

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

Caso sinta quaisquer outros efeitos indesejáveis, fale com o seu médico.

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 130 dias a seguir à abertura. Após 130 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 maralixibato (na forma de cloreto).
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 e sódio”), 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 excecionais». 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.