

LIVMARLI[®]
maralixibate

Solução oral
9,5 mg/mL

Bula ao Profissional de Saúde

LIVMARLI®

maralixibate

APRESENTAÇÕES

Solução oral de 9,5 mg/mL.

Embalagem contendo 1 frasco de 30 mL e três seringas dosadoras:

- 1 seringa de 0,5 mL
- 1 seringa de 1 mL
- 1 seringa de 3 mL

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém: maralixibate.....9,5 mg (correspondente à 10 mg de cloreto de maralixibate)

Excipientes: 364,5 mg de propilenoglicol (E1520), edetato dissódico diidratado, sucralose, aroma de uva e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LIVMARLI® é um inibidor do transportador de ácido biliar ileal (IBAT) indicado para o tratamento de prurido colestático em pacientes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Segurança e eficácia

A eficácia do maralixibate em pacientes 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 pacientes pediátricos com ALGS com colestase e prurido, com 90,3% dos pacientes a receber, pelo menos, uma medicação para tratar o prurido na entrada no ensaio (74,2% e 80,6% dos pacientes 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 pacientes 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.

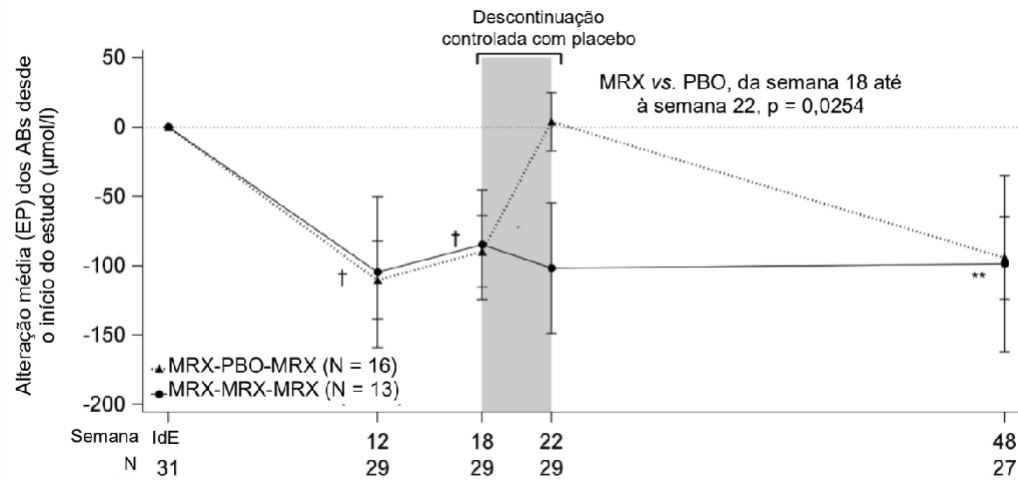
Após um período inicial de aumento da dose de 5 semanas, os pacientes receberam tratamento em regime aberto com 380 µg/kg de maralixibate uma vez por dia durante 13 semanas; dois pacientes descontinuaram o tratamento durante estas primeiras 18 semanas do tratamento inicial em regime aberto. Os 29 pacientes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

Os pacientes 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 maralixibate aos pacientes. No fim do período controlado com placebo, foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa na média dos mínimos quadrados (EP) entre o maralixibate 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 maralixibate no fim do período de descontinuação, os ABs tiveram uma diminuição para níveis anteriormente observados com o tratamento com maralixibate (ver Figura 1).

Figura 1: Alteração média (± EP) dos ABs desde o início do estudo até à semana 48, todos os pacientes



Alteração desde o início do estudo, ** $p < 0,01$

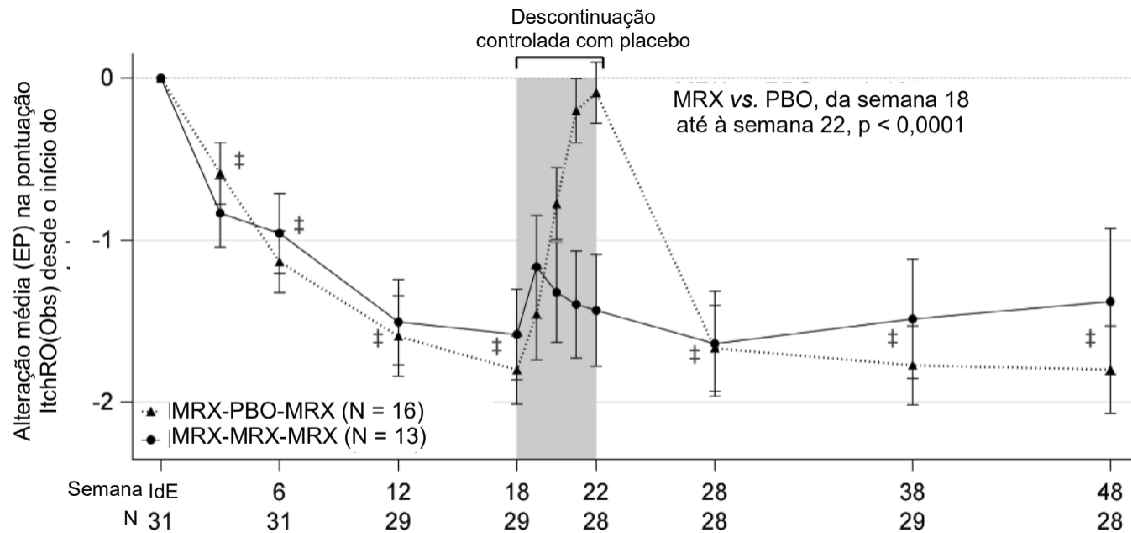
MRX = maralixibate; PBO = placebo; EP = erro padrão; IdE = Início do estudo

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 maralixibate 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 pacientes a quem foi administrado maralixibate 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, respectivamente. Durante o período de descontinuação aleatório, controlado com placebo, os pacientes que receberam maralixibate mantiveram a redução do prurido, ao passo que os pacientes no grupo do placebo regressaram às pontuações de prurido do início do estudo. A diferença entre o maralixibate 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 maralixibate, os pacientes no grupo do placebo recuperaram uma melhoria do prurido aquando da semana 28. Os pacientes que receberam maralixibate 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 pacientes



Alteração desde o início do estudo, ‡ p < 0,0001

MRX = maralixibate; 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 maralixibate.

Prevê-se que o mecanismo de ação do maralixibate para prevenir a recaptção dos ácidos biliares seja semelhante em todos os grupos etários. A evidência de eficácia em pacientes com menos de 12 meses de idade com ALGS é limitada. Num estudo aberto, de braço único, em 8 pacientes 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 pacientes apresentaram melhoria tanto no prurido como nos ABs.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

LIVMARLI® (maralixibate) é um inibidor do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT).

ATC CODE: A05AX04

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

O alvo do maralixibate situa-se no lúmen do intestino delgado, de tal forma que não são necessários níveis plasmáticos de maralixibate nem são relevantes para a sua eficácia. O maralixibate 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%.

O maralixibate revela uma elevada ligação (91%) ao plasma humano *in vitro*. Num ensaio clínico de ADME com administração de [¹⁴C]-maralixibate, a radioatividade em circulação situou-se abaixo do limite de deteção em todos os pontos temporais. Não existe acumulação aparente de maralixibate. Não foram detectados metabólitos no plasma e o maralixibate é igualmente submetido a metabolismo mínimo no trato gastrointestinal.

Biotransformação, metabolismo e excreção

Não foram detectados metabólitos no plasma.

Maralixibate é minimamente metabolizado no trato gastrointestinal.

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

Efeitos da alimentação

A absorção de maralixibate é relativamente superior quando administrado em jejum, mas não é necessário ajuste de dose caso haja ingestão de alimentos. O maralixibate pode ser administrado antes (até 30 minutos) ou com uma refeição, pela manhã.

Populações especiais

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

Pacientes com insuficiência hepática

Os estudos clínicos de maralixibate incluíram pacientes com ALGS com algum nível de compromisso hepático. A maioria dos pacientes 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 maralixibate 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 maralixibate não estavam aumentados em pacientes com ALGS com compromisso hepático de acordo com a NCI-ODWG. Contudo, a FC do maralixibate não foi investigada sistematicamente em pacientes classificados de acordo com a classificação de *Child-Pugh* (pacientes com cirrose e sinais de descompensação).

Pacientes com insuficiência renal

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

Toxicologia pré-clínica:

Dados não clínicos não revelam qualquer risco específico para os seres humanos com base em estudos de farmacologia de segurança, farmacologia secundária, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, fertilidade, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento e toxicidade para animais jovens.

Carcinogênese

Constataram-se incidências superiores de adenoma e carcinoma bronquíolo-alveolar após a administração oral de maralixibate em camundongos TgRasH2 machos 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 camundongos e a relevância destes achados para o ser humano é desconhecida. Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos, demonstrou que maralixibate não é carcinogénico em doses orais até 100 mg/kg/dia, uma dose que proporciona uma margem de segurança de aproximadamente 150 vezes em relação à dose diária proposta mais elevada.

Comprometimento da Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito do maralixibate na fertilidade. Não foram observados efeitos na fertilidade em ratas tratadas com até 2.000 mg/kg/dia ou em ratos machos tratados com até 750 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LIVMARLI® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao maralixibate ou a qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Maralixibate atua inibindo o transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) e interrompendo a atividade entero-hepática e circulação dos ácidos biliares. Portanto, condições clínicas, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que prejudiquem a motilidade gastrointestinal ou a circulação entero-hepática dos ácidos biliares têm o potencial de impactar a eficácia do maralixibate.

A diarreia foi notificada como uma reação adversa muito frequente ao tomar maralixibate. A diarreia pode levar à desidratação. Os pacientes devem ser monitorados regularmente para garantir hidratação durante episódios de diarreia. Pacientes com diarreia crônica que necessitaram de fluidos intravenosos ou intervenção nutricional não foram estudados em ensaios clínicos.

Em ensaios clínicos, foram observadas elevações da ALT em alguns pacientes que receberam tratamento com maralixibate.

Estas elevações foram observadas na ausência de aumentos de bilirrubina e são de causa clínica desconhecida. Os exames de função hepática devem ser monitorados nos pacientes antes do início e durante o tratamento com maralixibate.

Avaliação dos níveis de vitaminas lipossolúveis (FSV) (vitaminas A, D, E) e proporção normalizada internacional (INR) são recomendados para todos os pacientes antes de iniciar LIVMARLI®, com monitoramento de acordo com a prática clínica habitual. Se for diagnosticada deficiência de FSV, deverá ser prescrita terapia suplementar.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 364,5 mg de propilenoglicol (E1520) em cada mL de solução oral. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, essencialmente isento de sódio.

Contém álcool.

Contém edulcorante.

Uso durante a gestação, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo

Uso durante a gestação: Não existem dados sobre a utilização de maralixibate em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos graves diretos ou indiretos relacionados à toxicidade reprodutiva. Não são esperados efeitos sobre o feto durante a gravidez, porque a exposição sistêmica ao maralixibate é mínimo. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de LIVMARLI® durante a gravidez.

Categoria B.

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

Amamentação: Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistêmica da mulher a amamentar ao maralixibate é negligenciável. LIVMARLI® pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade: Não existem dados clínicos sobre o efeito do maralixibate na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos diretos ou indiretos sobre a fertilidade ou a reprodução

Uso pediátrico

LIVMARLI® não é indicado para crianças com menos de 2 meses de idade.

Excipientes

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.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de LIVMARLI® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética de maralixibate

O maralixibate 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 maralixibate.

Efeitos de maralixibate na farmacocinética de outros fármacos

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes da primeira abertura, o frasco de LIVMARLI® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Após aberto, válido por 100 dias, se armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Quando não estiver sendo utilizada, a seringa dosadora deve ser armazenada em um ambiente limpo e seco.

LIVMARLI® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

LIVMARLI® é apresentado em forma de solução oral límpida, incolor a amarela, contendo 9,5 mg de maralixibate por mL.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Tratamento com LIVMARLI® deve ser iniciado por um médico experiente em tratamento de paciente com doenças colestáticas.

Modo de administração

LIVMARLI® é administrado pela via oral pelo paciente ou cuidador, utilizando uma seringa dosadora, pela manhã, durante ou até 30 minutos antes da refeição.

A mistura de LIVMARLI® diretamente em alimentos ou bebidos antes da administração não foi estudada e deve ser evitada.

São fornecidos três tamanhos de seringas dosadoras (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.

Posologia

A dose recomendada é de 380 mcg/kg um vez ao dia. A dose inicial é de 190 mcg/kg administrados por via oral uma vez ao dia; após uma semana, aumentar para 380 mcg/kg uma vez ao dia.

A Tabela 1 fornece a dose em mL da solução que deve ser administrada de acordo com o intervalo de peso. Em caso de baixa tolerância, deve-se considerar a possibilidade de redução da dose (de 380 mcg/kg para 190 mcg/kg) ou a interrupção do tratamento.

O volume máximo de dose diária para pacientes acima de 70 kg é de 3 mL ou 28,5 mg por dia.

Tabela 1: Volume de dose individual por peso do paciente

Peso paciente (kg)	Dias 1-7 (190 mcg/kg) uma vez ao dia		A partir do dia 8 (380 mcg/kg uma vez ao dia)	
	Volume (mL) de dose diária	Seringa dosadora utilizada (mL)	Volume (mL) de dose diária	Seringa dosadora utilizada (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 mais	1,5	3	3	

Uma dose alternativa pode ser considerada para os pacientes em que não seja possível estabelecer qualquer benefício do tratamento após 3 meses de tratamento diário contínuo com maralixibate.

Se uma dose for esquecida, mas puder ser administrada nas 12 horas seguintes ao horário normal,

deve ser tomada logo que possível.

Se uma dose for esquecida por mais de 12 horas, esta dose deve ser omitida e o esquema posológico original deve ser retomado no dia seguinte.

Pacientes com insuficiência renal

O maralixibate não foi estudado em pacientes 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 ajuste de dose.

Pacientes com insuficiência hepática

O maralixibate não foi suficientemente estudado em pacientes com compromisso hepático. Devido a uma absorção mínima, não é necessário ajustar a dose em pacientes com compromisso hepático. Contudo, recomenda-se uma monitorização rigorosa para pacientes 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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas ao fármaco foram identificadas ou suspeitas no programa dos estudos clínicos de maralixibate e no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada dose- relacionada.

Muito comum (afeta 1 a cada 10 pessoas):

- Diarréia
- Dores estomacais (dores no estômago)
- A deficiência de vitamina lipossolúvel inclui: deficiência de A, D, E ou K ou aumento de INR;

As reações adversas comuns para pacientes com ALGS tratados com LIVMARLI® são apresentadas na Tabela 3 abaixo. Interrupções do tratamento ou reduções de dose ocorreram em 5 (6%) pacientes devido a diarreia, dor abdominal ou vômito.

Se a diarreia e/ou dor abdominal persistirem e nenhuma outra etiologia for encontrada, deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção do tratamento. A desidratação deve ser monitorada e tratada imediatamente. Se a administração de LIVMARLI® for interrompida, o tratamento com LIVMARLI® pode ser reiniciado conforme tolerado quando a diarreia ou a dor abdominal melhorarem.

Tabela 3: Reações adversas que ocorrem em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com LIVMARLI® no Programa de Desenvolvimento Clínico ALGS

LIVMARLI (n=86)		
Reação adversa	Nº Eventos n (%)	Nº de Eventos a cada 100 pessoas
Diarreia	48 (55,8%)	41,6
Dor abdominal	46 (53,5%)	38,6
Vômito	35 (40,7%)	19,8
Náusea	7 (8,1%)	2,9
Deficiência de vitamina lipossolúvel *	22 (25,6%)	11,1
Transaminases aumentadas (ALT, AST) *	16 (18,6%)	6,9
Sangramento gastrointestinal *	9 (10,4%)	3,8
Fraturas ósseas *	8 (9,3%)	3,3

* Definição dos termos:

A deficiência de vitamina lipossolúvel inclui: deficiência de A, D, E ou K ou aumento de INR;

Dor abdominal inclui: desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior;

Transaminases aumentadas incluem: ALT anormal, ALT aumentada, AST anormal, AST aumentada; **Sangramento gastrointestinal inclui:** hematoquezia, hematêmese, hemorragia gastrointestinal, melena; **Fratura óssea inclui:** fratura da tíbia, fratura da costela, fratura da mão, fratura do úmero, fratura patológica, fratura do antebraço, fratura da clavícula.

Aumento das transaminases

Em uma análise agrupada de pacientes com ALGS (N=86) administrados com LIVMARLI[®], foram observados aumentos nas transaminases hepáticas (ALT). Sete (8,1%) pacientes descontinuaram o LIVMARLI[®] devido a aumentos de ALT. Três (3,5%) pacientes tiveram diminuição da dose ou interrupção de LIVMARLI[®] em resposta ao aumento de ALT. Na maioria dos casos, as elevações foram resolvidas ou melhoraram após a descontinuação ou modificação da dose de LIVMARLI[®]. Em alguns casos, as elevações resolveram ou melhoraram sem alteração na dosagem de LIVMARLI[®]. Aumentos para mais de três vezes a linha de base na ALT ocorreram em 24% dos pacientes tratados com LIVMARLI[®] e aumentos para mais de cinco vezes na linha de base ocorreram em 2%. Aumentos de AST para mais de três vezes a linha de base ocorreram em 14% dos pacientes tratados com LIVMARLI[®], e um aumento para mais de cinco vezes a linha de base ocorreu em um paciente. Elevações nas transaminases foram assintomáticas e não associadas a elevações de bilirrubina ou outras anormalidades laboratoriais.

Aumentos da bilirrubina

Quatro (4,6%) pacientes na análise agrupada tiveram aumentos de bilirrubina acima do valor basal, e LIVMARLI[®] foi subsequentemente retirado em dois desses pacientes, que apresentavam níveis elevados de bilirrubina no início.

Reações adversas gastrointestinais

O maralixibate atua através da inibição do transportador de ácidos biliares ileal (IBAT) e interrompendo a circulação entero-hepática (no fígado) dos ácidos biliares (ácidos esteroides para digestão de gorduras alimentares). Portanto, doenças, medicamentos ou cirurgias que comprometam a motilidade gastrointestinal (contração dos músculos do estômago e intestino) ou a circulação entero-hepática dos ácidos biliares têm o potencial para afetar a eficácia do maralixibate.

Foi comunicada diarreia (episódios recorrentes de fezes moles ou aquosas) como uma reação adversa muito frequente durante o tratamento com maralixibate. A diarreia pode resultar em desidratação. Os pacientes devem ser monitorizados regularmente para garantir uma hidratação adequada durante episódios de diarreia.

Os pacientes com diarreia crônica com necessidade de fluídos intravenosos ou intervenção nutricional não foram estudados nos ensaios clínicos.

Deficiência de vitaminas lipossolúveis (FSV)

Em ensaios clínicos, foram observadas elevações de transaminases (enzimas normalmente dosadas com o objetivo de avaliar a saúde do fígado) em alguns pacientes em tratamento com maralixibate. Estas elevações foram observadas na ausência de aumentos da bilirrubina (substância produzida pelo fígado) e desconhece-se o seu significado clínico. É preciso monitorar as provas da função hepática nos pacientes antes de se iniciar o tratamento com maralixibate e realizar um acompanhamento durante. Recomenda-se a avaliação dos níveis das vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E) e da medida padronizada internacional calculada para a coagulação do sangue, conhecida como international normalised ratio (INR) para todos os pacientes antes de tomar LIVMARLI[®], com monitorização de acordo com a prática clínica habitual. Se for diagnosticada uma deficiência de vitaminas lipossolúveis, deve ser prescrita terapêutica suplementar.

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

10. SUPERDOSAGEM

O maralixibate 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 e foram toleradas sem aumento significativo de efeitos adversos quando comparadas a doses menores. No caso de uma superdosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte gerais e o paciente deve ser monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas.

LIVMARLI[®] contém propilenoglicol (364,5 mg/mL) como excipiente. Doses orais de propilenoglicol de até 50 mg/kg/dia (para crianças de 1 mês a <5 anos de idade) e 500 mg/kg/dia (≥5 anos de idade) são geralmente consideradas seguras. Superdoses de propilenoglicol podem manifestar-se com hiperosmolaridade, efeitos no sistema nervoso central, cardiovascular e/ou respiratório, e podem diminuir com a eliminação do propilenoglicol.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 189770007001-9

Produzido por:

Halo Pharmaceutical Canada

Mirabel, Quebec

Importado e Registrado por:

Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Estrada da Lagoinha, 501 - Bloco 3

Vargem Grande Paulista/SP

CNPJ: 31.327.287/0001-92

SAC: 0800 591 9210

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/02/2025.

Histórico de Alteração de Bula – LIVMARLI®

<u>Dados da submissão eletrônica</u>			<u>Dados da petição/notificação que altera a bula</u>				<u>Dados das alterações de bula</u>		
<u>Data do expediente</u>	<u>Nº do expediente</u>	<u>Assunto</u>	<u>Data do expediente</u>	<u>Nº do expediente</u>	<u>Assunto</u>	<u>Data de aprovação</u>	<u>Itens da Bula</u>	<u>Versões (VP/VPS)</u>	<u>Apresentações relacionadas</u>
07/02/2025	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2023	1370478/23-8	12248 - MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO (NOVO IFA) - VIA DE DESENVOLVIMENTO COMPLETO	13/01/2025	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	9,5 MG/ML SOL OR CT FR PLAS PET AMB X 30 ML + 3 SER DOS