

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține clorură de maralixibat echivalent cu 9,5 mg maralixibat.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție orală conține propilenglicol 364,5 mg (E1520).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid limpede, incolor până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Livmarli este indicat pentru tratamentul:

- pruritului colestatic la pacienți cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste,
- colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienții cu vârsta de 3 luni și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Livmarli trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea pacienților cu boli hepatice colestatice.

Sindrom Alagille (SALG)

Doza țintă recomandată este de 380 µg/kg o dată pe zi. Doza inițială este de 190 µg/kg o dată pe zi și trebuie crescută până la 380 µg/kg o dată pe zi după o săptămână. În Tabelul 1 sunt prezentate dozele de soluție în ml care trebuie administrate pentru fiecare interval de greutate. În caz de tolerabilitate slabă, trebuie avută în vedere reducerea dozei de la 380 µg/kg și zi la 190 µg/kg și zi sau întreruperea tratamentului. Se poate încerca din nou creșterea dozei, în funcție de tolerabilitate. Volumul dozei maxime zilnice recomandate la pacienții cu greutatea peste 70 kg este 3 ml (28,5 mg).

Tabelul 1: Volumul individual al dozei în funcție de greutatea pacientului: SALG

Greutatea pacientului (kg)	Zilele 1-7 (190 µg/kg o dată pe zi)		Din ziua 8 și după (380 µg/kg o dată pe zi)	
	Volum o dată pe zi (ml)	Dimensiunea seringii pentru administrare orală (ml)	Volum o dată pe zi (ml)	Dimensiunea seringii pentru administrare orală (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 sau peste	1,5		3	

Colestază intrahepatică familială progresivă (CIFP)

Doza inițială este de 285 mcg/kg o dată pe zi (QD) și poate fi crescută după 1-2 săptămâni la 285 mcg/kg de două ori pe zi (BID, dimineața și seara). După 1-2 săptămâni, doza poate fi crescută la 570 mcg/kg de două ori pe zi dacă este indicat clinic și în funcție de tolerabilitate. În Tabelul 2 sunt prezentate doza în ml din soluția care trebuie administrată pentru fiecare interval de greutate. În caz de tolerabilitate slabă, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Se poate încerca din nou creșterea dozei, în funcție de tolerabilitate. Volumul dozei maxime zilnice recomandate la pacienții cu greutatea peste 50 kg este de 6 ml (57 mg).

Tabelul 2: Volumul individual al dozei în funcție de greutatea pacientului: CIFP

Greutatea pacientului (kg)	285 mcg/kg		570 mcg/kg	
	Volum QD sau BID (ml)	Măsura dozatorului (ml)	Volum BID (ml)	Măsura dozatorului (ml)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6-7	0,2		0,4	
8-9	0,25		0,5	1
10-12	0,35		0,6	
13-15	0,4		0,8	
16-19	0,5		1	
20-24	0,6	1	1,25	3
25-29	0,8		1,5	
30-34	0,9		2	
35-39	1,25	3	2,25	

Greutatea pacientului (kg)	285 mcg/kg		570 mcg/kg	
	Volum QD sau BID (ml)	Măsura dozatorului (ml)	Volum BID (ml)	Măsura dozatorului (ml)
40-49	1,25		2,75	
50-59	1,5		3	
60-69	2		3	
70-79	2,25		3	
80 sau peste	2,5		3	

Trebuie avut în vedere un tratament alternativ la pacienții la care nu poate fi stabilit niciun beneficiu al tratamentului după 3 luni de tratament zilnic continuu cu maralixibat.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza trebuie să rămână omisă și, pentru următoarea administrare, se continuă cu schema de administrare începută.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Maralixibatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă. Maralixibatul prezintă concentrații plasmatice minime și excreție renală neglijabilă (vezi pct. 5.2).

SALG: Nu este necesară ajustarea dozei.

CIFP: Doza maximă recomandată de Livmarli la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei $\text{CrCl} \geq 30$ și < 60 ml/min) este de 285 mcg/kg BID, dat fiind conținutul de propilenglicol. Livmarli nu trebuie utilizat la pacienții cu CIFP și insuficiență renală severă (clearance al creatininei $\text{CrCl} < 30$ ml/min; vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Maralixibatul nu a fost studiat suficient la pacienții cu insuficiență hepatică.

SALG: Datorită absorbției minime a maralixibatului, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal sau cu evoluție către decompensare.

CIFP: Doza maximă recomandată de Livmarli la pacienții cu insuficiență hepatică moderată este de 285 mcg/kg BID, dat fiind conținutul de propilenglicol. Livmarli nu trebuie utilizat la pacienții cu CIFP și insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Livmarli la sugari cu vârsta sub 2 luni în SALG, sau mai mică de 3 luni în CIFP nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza la aceste grupe de vârstă.

SALG (vârsta ≥ 2 luni): Nu este necesară ajustarea dozei.

CIFP (vârsta ≥ 3 luni): Doza maximă recomandată de Livmarli la pacienții cu CIFP sub 5 ani este de 285 mcg/kg BID, dat fiind conținutul de propilenglicol (vezi pct. 4.4).

Trebuie acordată atenție deosebită pentru a determina exact doza de Livmarli și a comunica explicit recomandările privind doza către aparținători și pacienți, pentru a reduce la minim riscul de eroare în administrarea dozei și supradozajul.

Mod de administrare

Livmarli se administrează oral cu ajutorul unei seringi pentru administrare orală de către un aparținător sau de către pacient, dimineața, înainte de masă (cu până la 30 minute) sau în timpul mesei în cazul administrării dozei o dată pe zi, sau dimineața și seara pentru administrarea dozei de două ori pe zi.

Amestecarea Livmarli soluție orală direct în alimente sau băuturi înainte de administrare nu a fost studiată și trebuie evitată.

Împreună cu fiecare flacon de Livmarli sunt furnizate seringi pentru administrare orală de trei dimensiuni (0,5 ml, 1 ml și 3 ml). În Tabelul 1 și 2 este prezentată dimensiunea corectă a seringii pentru administrare orală pentru fiecare interval de greutate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Pacienți cu CIFP care au insuficiență hepatică și/sau renală severă din cauza riscului potențial de toxicitate la excipientul propilenglicol (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Maralixibatul acționează prin inhibarea transportorului de acizi biliari ileali (TABI) și întreruperea circulației enterohepatice a acizilor biliari. Prin urmare, afecțiunile, medicamentele sau procedurile chirurgicale care afectează motilitatea gastrointestinală sau circulația enterohepatică a acizilor biliari, inclusiv transportul sărurilor biliare către canaliculii biliari, au potențialul de a reduce eficacitatea maralixibatului.

Din acest motiv, nu este de așteptat ca pacienții cu CIFP2, cu funcție a proteinei pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) absentă sau afectată (adică, pacienții cu subtipul BSEP3 al CIFP2), să răspundă la tratamentul cu maralixibat.

Diareea a fost raportată ca o reacție adversă foarte frecventă la administrarea de maralixibat (pct. 4.8). Diareea poate duce la deshidratare. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru a asigura o hidratare adecvată în timpul episoadelor de diaree.

Pacienții cu diaree cronică care necesită administrare intravenoasă de lichide sau intervenție nutrițională nu au fost studiați în studii clinice.

Au fost observate cazuri de creștere a enzimelor hepatice ALT și AST la unii pacienți cărora li s-a administrat maralixibat (pct. 4.8). Valorile testelor funcționale hepatice trebuie monitorizate la pacienți înainte de începerea tratamentului cu maralixibat și în timpul acestuia.

Înainte de inițierea administrării Livmarli se recomandă la toți pacienții evaluarea concentrațiilor vitaminelor liposolubile (VLS) (vitaminele A, D, E) și a raportului internațional normalizat (INR), cu monitorizare conform practicilor clinice standard. Dacă se diagnostichează un deficit de VLS, trebuie prescris un tratament suplimentar.

Pacienții cu CIFP cu capacitate de metabolizare și/sau eliminare a propilenglicolului afectată (de exemplu, cei cu insuficiență hepatică și/sau renală, pacienți cu vârsta <5 ani) prezintă risc crescut de a dezvolta toxicitate la propilenglicol atunci când li se administrează doze mari de Livmarli. La acești pacienți se recomandă scăderea dozei de Livmarli (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4 „Propilenglicolul și riscul potențial de toxicitate”); pacienții cu CIFP cu insuficiență hepatică și/sau renală severă nu trebuie tratați cu Livmarli (vezi pct. 4.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Propilenglicolul și riscul potențial de toxicitate

Acest medicament conține 364,5 mg propilenglicol (E1520) per fiecare ml de soluție orală.

SALG: administrarea unei doze QD de 380 mcg/kg de Livmarli va avea ca rezultat o expunere de până la 17 mg/kg/zi propilenglicol.

CIFP: Administrarea unei doze de 285 mcg/kg BID de Livmarli va avea ca rezultat o expunere de până la 26 mg/kg/zi propilenglicol și o doză de 570 mcg/kg BID de Livmarli va avea ca rezultat o expunere de până la 50 mg/kg/zi propilenglicol.

Cantitățile totale de propilenglicol din toate medicamentele și suplimentele alimentare, care includ Livmarli soluție orală, trebuie luate în considerare atunci când se evaluează riscul potențial de toxicitate a propilenglicolului, în special la pacienții cu capacitate limitată de metabolizare sau excreție a propilenglicolului (de exemplu, pacienți cu vârsta sub 5 ani, sau cei cu funcție renală sau hepatică redusă) (vezi pct. 4.2 și 4.3). Administrarea concomitentă cu orice substrat pentru alcooldehidrogenază, cum ar fi etanolul, poate crește riscul de toxicitate a propilenglicolului.

Evenimentele adverse legate de toxicitatea potențială a propilenglicolului includ: de exemplu, hiperosmolalitate (cu sau fără acidoză lactică), disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută; cardiotoxicitate (aritmie, hipotensiune arterială); deprimare a sistemului nervos central (deprimare, comă, convulsii), deprimare respiratorie, dispnee; disfuncție hepatică; reacție hemolitică (hemoliză intravasculară) și hemoglobinurie; sau disfuncție multiplă de organe și sisteme. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele unei posibile toxicități a propilenglicolului.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Maralixibatul este un inhibitor al OATP2B1 pe baza studiilor *in vitro*. Nu poate fi exclusă o reducere a absorbției orale a substraturilor OATP2B1 (de exemplu fluvastatină sau rosuvastatină) din cauza inhibării OATP2B1 la nivelul tractului gastrointestinal. Trebuie avută în vedere monitorizarea efectelor substraturilor OATP2B1, după cum este necesar.

Maralixibatul este și un inhibitor al CYP3A4 pe baza studiilor *in vitro*. Prin urmare, nu poate fi exclusă o creștere a concentrațiilor plasmatice ale substraturilor CYP3A4 (de exemplu midazolam, simvastatină) și se recomandă prudență la administrarea concomitentă a acestor compuși.

Fiind un inhibitor al absorbției acizilor biliari, maralixibatul nu a fost evaluat complet în ceea ce privește potențialul de interacțiune cu acidul biliar acid ursodeoxicolic (UDCA).

Maralixibatul prezintă o absorbție minimă, nu este metabolizat semnificativ și nu este un substrat al transportorilor substanței active; prin urmare, nu se cunoaște dacă alte medicamente administrate concomitent afectează disponibilitatea maralixibatului.

Nu se cunoaște dacă maralixibatul inhibă sau induce alt citocrom P450 la pacienți; prin urmare, nu se anticipează ca maralixibatul să afecteze disponibilitatea medicamentelor administrate concomitent prin aceste mecanisme.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea maralixibatului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează apariția de efecte asupra fătului în timpul sarcinii, deoarece expunerea sistemică la maralixibat este neglijabilă. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Livmarli în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la maralixibat a femeilor care alăptează este neglijabilă. Din cauza prezenței propilenglicolului, ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Livmarli în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectul maralixibatului asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte asupra fertilității sau funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Livmarli nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mai mult de 280 de pacienți cu boli hepatice colestatice cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 24 de ani au fost tratați cu maralixibat în studii clinice în regim orb și deschis, incluzând și 94 de pacienți cu SALG tratați timp de până la 5 ani și 134 de pacienți cu CIFP tratați timp de până la 7 ani.

Profilul de siguranță al maralixibatului este comparabil pentru toate indicațiile și grupele de vârstă. Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la pacienții cu SALG cu vârsta peste 12 luni au fost diareea (36,0%), urmată de durerea abdominală (29,1%). În mod similar, diareea (27,7%) și durerea abdominală (6,4%) au fost cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cu CIFP cu vârsta peste 12 luni. Cea mai frecventă reacție adversă care a apărut la pacienții cu SALG cu vârsta sub 12 luni a fost diareea (20,0%). În mod similar, diareea (23,5%) a fost cea mai frecventă reacție adversă la pacienții cu CIFP cu vârsta sub 12 luni.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pentru SALG, profilul de siguranță al maralixibatului se bazează pe o analiză cumulată a datelor provenite dintr-o revizuire a 5 studii clinice efectuate la pacienți (n=86) cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani (mediana: 5 ani); durata mediană a expunerii a fost 2,5 ani (interval: de la 1 zi la 5,5 ani). Pentru CIFP, profilul de siguranță se bazează în primul rând pe analiza datelor în regim dublu-orb, controlate cu placebo, din studiul pivot pentru CIFP și studiul de extensie în regim deschis (n=93, cu 88 de pacienți tratați cu doza recomandată de maralixibat). Pacienții tratați cu maralixibat aveau vârste cuprinse între 1 și 17 ani (mediana de 4 ani); durata mediană a expunerii a fost de 83,5 săptămâni (interval: 1,7 până la 177,1 săptămâni). Dovezi suplimentare privind siguranța pe termen lung au fost colectate la doze mai mici de maralixibat (≥ 266 mcg/kg/zi) într-un studiu clinic de fază 2 (LUM001-501) și într-un studiu deschis de urmărire pe termen lung (MRX-800; durata totală a expunerii de până la 7 ani).

La grupa de vârstă sub 1 an, 17 pacienți cu SALG și 10 pacienți cu CIFP au fost tratați cu dozele recomandate de maralixibat (vezi pct. 5.1).

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse raportate din analiza acestor studii clinice.

Reacțiile adverse la pacienții cărora li s-a administrat maralixibat sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse raportate la pacienții cu SALG și CIFP

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
		Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor ALT și AST

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toate evenimentele de diaree raportate au fost ușoare până la moderate ca severitate; la 1 pacient cu SALG a fost raportată o reacție adversă severă de durere abdominală. Niciuna dintre reacțiile adverse de diaree sau durere abdominală nu au fost grave. În majoritatea cazurilor, diareea și durerea abdominală au debutat în prima lună de tratament. Atât pentru SALG, cât și pentru CIFP, durata mediană a episoadelor de diaree și durere abdominală a fost mai mică de 1 săptămână. În ceea ce privește diareea și durerea abdominală, nu a fost observată o relație doză-răspuns. Tratamentul a fost întrerupt sau doza a fost redusă din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale la 4 pacienți (4,7%) cu SALG și 3 pacienți (6,4%) cu CIFP, și a dus la ameliorarea sau remisia reacțiilor adverse. Un pacient (2,1%) cu CIFP cu diaree ușoară a oprit tratamentul; cu toate acestea însă, niciun alt pacient nu a oprit administrarea Livmarli din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale.

Dacă diareea și/sau durerea abdominală persistă și nu se constată alte etiologii, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Deshidratarea trebuie monitorizată și tratată cu promptitudine. Dacă administrarea Livmarli este întreruptă, aceasta poate fi reluată după cum este tolerată în momentul în care diareea sau durerea abdominală se ameliorează (pct. 4.2).

Creșterea valorilor enzimelor hepatice ALT și AST, parțial însoțită de creșterea bilirubinei, a fost, în majoritatea cazurilor, tranzitorie și de intensitate ușoară sau moderată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Maralixibatul prezintă o absorbție minimă din tractul gastrointestinal și nu se anticipează ca supradozajul să determine concentrații plasmatice crescute ale substanței active. Au fost administrate doze unice de până la 500 mg, de aproximativ 18 ori mai mari decât doza recomandată, la adulți sănătoși, fără consecințe adverse.

Livmarli conține propilenglicol; supradozajul poate duce la supradozaj cu propilenglicol (vezi pct. 4.4).

În caz de supradozaj, trebuie luate măsurile de susținere de ordin general, iar pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea semnelor și simptomelor de toxicitate a propilenglicolului (vezi pct. 4.4). În caz de supradozaj, propilenglicolul poate fi eliminat din organism prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Tratament biliar și hepatic, alte medicamente pentru tratament biliar. Codul ATC: A05AX04

Mecanism de acțiune

Maralixibatul este un inhibitor cu absorbție minimă, selectiv, reversibil, puternic al transportorului de acizi biliari ileali (TABI).

Maralixibatul acționează la nivel local în ileul distal în sensul reducerii recaptării acizilor biliari și creșterii clearance-ului acestora prin colon, reducând concentrația serică de acizi biliari.

Eficacitate clinică în SALG

Eficacitatea maralixibatului la pacienți cu SALG a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic cu durata de 48 săptămâni care a inclus o perioadă preliminară în regim deschis, cu durata de 18 săptămâni, în care s-a administrat substanța activă, o perioadă de retragere în regim dublu-orb, randomizată, cu durata de 4 săptămâni, și o perioadă de extensie în regim deschis, pe termen lung.

Au fost înrolați 31 pacienți copii și adolescenți cu SALG însoțit de coleastă și prurit, la 90,3% dintre aceștia se administra cel puțin un medicament pentru tratarea pruritului la includerea în studiu (la 74,2%, respectiv 80,6% dintre pacienți se administra rifampicină, respectiv acid ursodeoxicolic). Utilizarea concomitentă a acestor medicamente a fost permisă pe parcursul studiului, însă ajustarea dozelor a fost interzisă în primele 22 săptămâni. Toți pacienții aveau SALG cauzat de mutația JAGGED1.

Criteriile de excludere au inclus întreruperea chirurgicală a circulației enterohepatice, orice afecțiune, în antecedente sau în prezent, cunoscută că ar interfera cu absorbția, distribuția, metabolizarea sau excreția medicamentelor, incluzând metabolizarea sărurilor biliare în intestin și diareea cronică ce necesită administrare intravenoasă de lichide sau intervenție nutrițională.

După o perioadă inițială de creștere a dozei, cu durata de 5 săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament în regim deschis cu maralixibat 380 μg/kg o dată pe zi timp de 13 săptămâni; la 2 pacienți tratamentul a fost oprit în timpul acestei prime perioade de tratament preliminar în regim deschis, cu durata de 18 săptămâni. Cei 29 pacienți care au finalizat faza preliminară în regim deschis au fost randomizați apoi fie pentru a continua tratamentul cu maralixibat, fie pentru a li se administra placebo echivalent (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) în timpul perioadei de retragere în regim dublu-orb, randomizate, cu durata de 4 săptămâni, în săptămânile 19-22. Toți cei 29 pacienți au finalizat perioada de retragere în regim orb, randomizată; ulterior, tuturor pacienților li s-a administrat maralixibat în regim deschis în doză de 380 μg/kg o dată pe zi timp de până la 48 săptămâni. Pacienții care au efectuat conversia de la placebo au fost supuși unei scheme de creștere a dozei similară schemei inițiale de creștere a dozei.

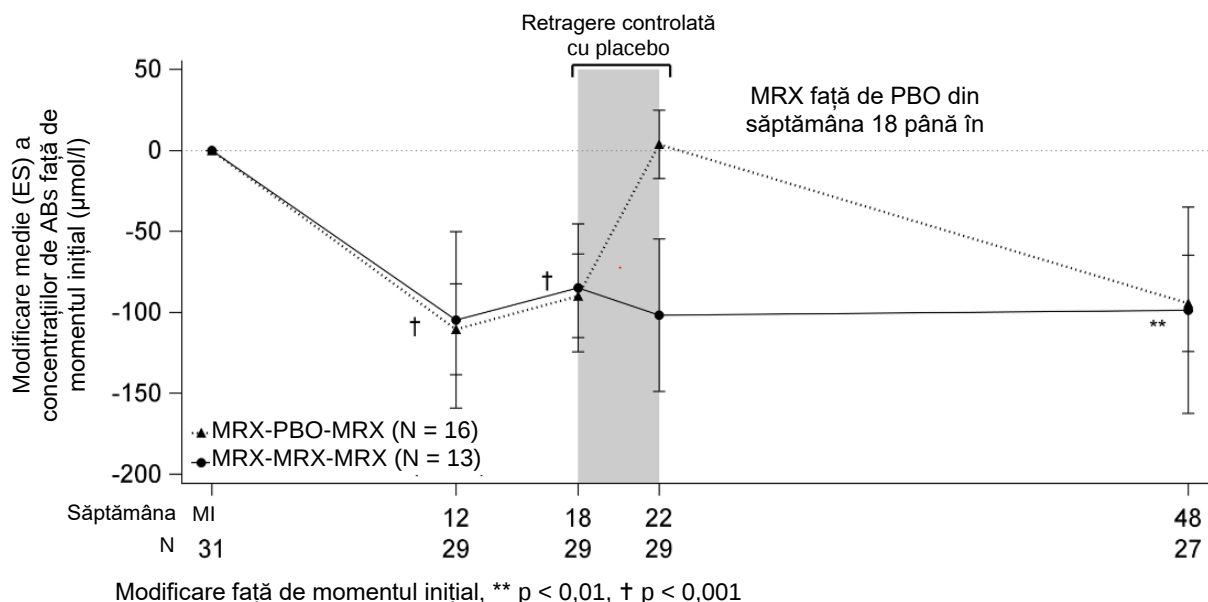
Pacienții randomizați aveau o vârstă mediană de 5 ani (interval: 1-15 ani), iar 66% erau de sex masculin. Mediile (abatere standard [AS]) parametrilor testelor hepatice la momentul inițial au fost următoarele: concentrațiile serice de acizi biliari (ABs) 280 (213) μmol/l, aspartataminotransferaza (AST) 158 (68) U/l, alaninaminotransferaza (ALT) 179 (112) U/l, gama-glutamilttransferaza (GGT) 498 (399) U/l și bilirubina totală (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Acizi biliari serici (ABs)

S-a observat o reducere medie semnificativă din punct de vedere statistic (AS) a valorii ABs față de momentul inițial de 88 (120) și 96 (166,6) μmol/l în săptămâna 18 și în săptămâna 48 atunci când pacienților li s-a administrat maralixibat. La finalul perioadei controlate cu placebo s-a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic a mediilor celor mai mici pătrate (ES) între

maralixibat și placebo în ceea ce privește modificarea ABs din săptămâna 18 până în săptămâna 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,025$). În momentul în care grupul cu placebo a reluat tratamentul cu maralixibat la finalul perioadei de retragere, valorile ABs s-au redus la cele observate anterior în timpul tratamentului cu maralixibat (vezi Figura 1).

Figura 1: Modificare medie ($\pm$ ES) a ABs față de momentul inițial ABs, până în săptămâna 48, toți pacienții



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = eroare standard; MI = momentul inițial

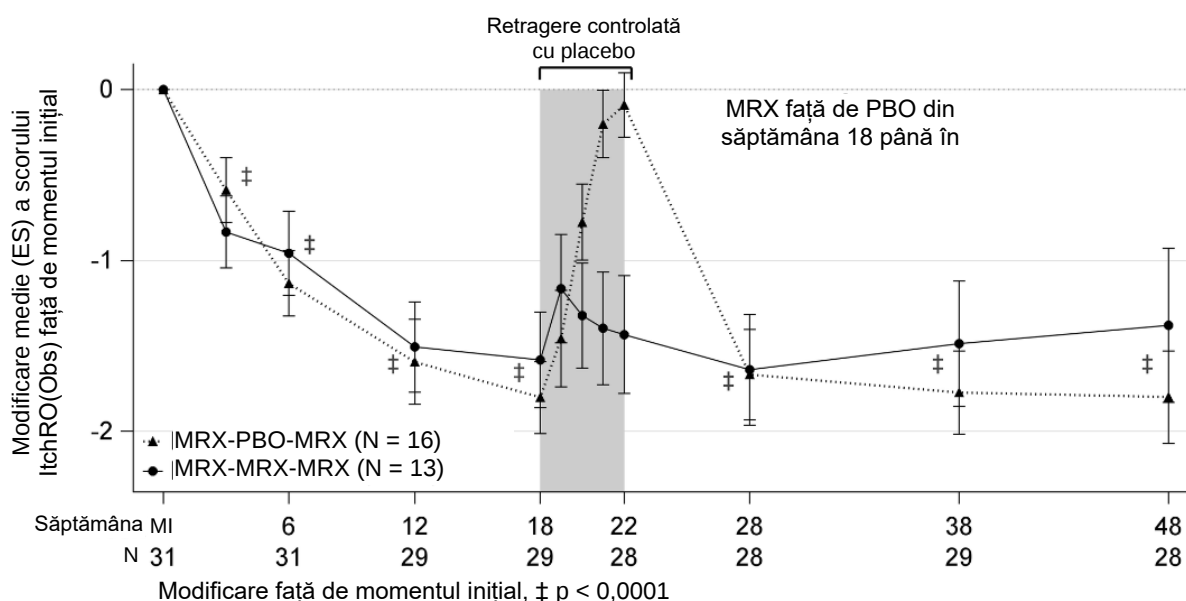
Prurit

A fost evaluată severitatea pruritului la întreaga populație ($n = 31$), măsurată prin scorul Observatorului rezultatului raportat privind pruritul [Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs])]. Scorul ItchRO este o scală validată, de la 0 la 4, la care răspund aparținătorii (0 = deloc până la 4 = foarte sever), în care s-a demonstrat că modificările $\geq 1,0$ au semnificație clinică. Au fost măsurate modificările privind severitatea pruritului între participanții cărora li s-a administrat maralixibat și cei cărora li s-a administrat placebo în perioada de retragere randomizată și modificările de la momentul inițial până în săptămâna 18 și săptămâna 48. Scorul ItchRO (Obs) mediu la momentul inițial a fost 2,9.

Pacienții cărora li s-a administrat maralixibat au demonstrat o modificare semnificativă din punct de vedere clinic și reduceri semnificative din punct de vedere statistic ale scorului ItchRO(Obs) cu -1,7 și -1,6 puncte față de momentul inițial în săptămâna 18, respectiv săptămâna 48.

În perioada randomizată, controlată cu placebo, la pacienții cărora li s-a administrat maralixibat s-a menținut reducerea pruritului, iar cei din grupul cu placebo au revenit la scorurile inițiale ale pruritului. Diferența dintre maralixibat și placebo din punctul de vedere al mediei celor mai mici pătrate (ES) în ceea ce privește modificarea pruritului din săptămâna 18 până în săptămâna 22 (-1,5 [0,3]; $\hat{I} 95\%$: -2,1 până la -0,8; $p < 0,0001$; vezi Figura 2) a fost semnificativă statistic. După reluarea administrării de maralixibat, pacienții din grupul cu placebo au redobândit ameliorarea pruritului până în săptămâna 28. Pacienții cărora li s-a administrat maralixibat au demonstrat o reducere susținută a pruritului până la 48 săptămâni.

Figura 2: Modificarea medie a scorului de severitate ItchRO(Obs) săptămânal înregistrat dimineața, față de momentul inițial, în funcție de grupul de tratament randomizat, în timp, până în săptămâna 48, toți pacienții



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = eroare standard; MI = momentul inițial

S-au observat ameliorări ale gradului variabil de severitate a colesterolului și xantomului în timpul tratamentului cu maralixibat.

Se anticipează că mecanismul de acțiune al maralixibatului în sensul prevenirii reabsorbției de acizi biliari este similar la toate grupurile de vârstă. Dovezile privind eficacitatea la pacienții cu vârsta sub 12 luni cu SALG sunt limitate. În cadrul unui studiu în regim deschis, cu un singur grup de tratament, efectuat la 8 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 luni, cu SALG, modificarea pruritului evaluată prin Scala de scărpinare aplicată de clinician (unde 0=deloc și 4=mutlare cutanată, hemoragie și cicatrice evidente) în săptămâna 13 a fost în medie (AS; mediană; interval) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 până la 3,0), iar a valorii ABs medii (AS; mediană; interval) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 până la 14,4). Doi pacienți au prezentat o ameliorare atât în ceea ce privește pruritul, cât și valoarea ABs.

Eficacitate clinică în CIFP

Eficacitatea maralixibatului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 26 de săptămâni (MRX-502). Au fost incluși 93 de pacienți cu diagnostic de CIFP pe baza diagnosticului documentat de colestază intrahepatică cu prurit persistent, teste ale funcției hepatice anormale și/sau dovezilor de boală hepatică progresivă, cu vârsta >12 luni și <18 ani. Pacienții au fost supuși genotipării pentru confirmarea tipului de CIFP. Pruritul persistent a fost definit ca prurit cu durata >6 luni, cu scor mediu pe scala ItchRO[Obs] egal cu sau peste 1,5 cu 4 săptămâni anterior momentului inițial.

Pacienții cu ciroză decompensată, istoric de sau prezența oricărei afecțiuni, cunoscută că interferează cu absorbția, distribuția, metabolizarea sau excreția medicamentelor, care include metabolizare a sărurilor biliare în intestin, și diaree cronică care necesită perfuzie intravenoasă de fluide sau nutriție parenterală, au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra maralixibat 570 mcg/kg (n=47) sau placebo (n=46) pe cale orală, de două ori pe zi, timp de 26 de săptămâni, cu o perioadă inițială de creștere a dozei de 4-6 săptămâni, începând cu 142 mcg/kg de două ori pe zi. Perioada de studiu de 26 de săptămâni a fost finalizată de 92,5% dintre pacienți (44/47 cu maralixibat și 42/46 cu placebo) și 7 au întrerupt studiul (4 și-au retras consimțământul, 1 EA de diaree ușoară, 1 transplant hepatic și

1 progresie a bolii). Pacienții care au finalizat studiul pivot au fost eligibili pentru înrolare într-un studiu de extensie în regim deschis (MRX-503).

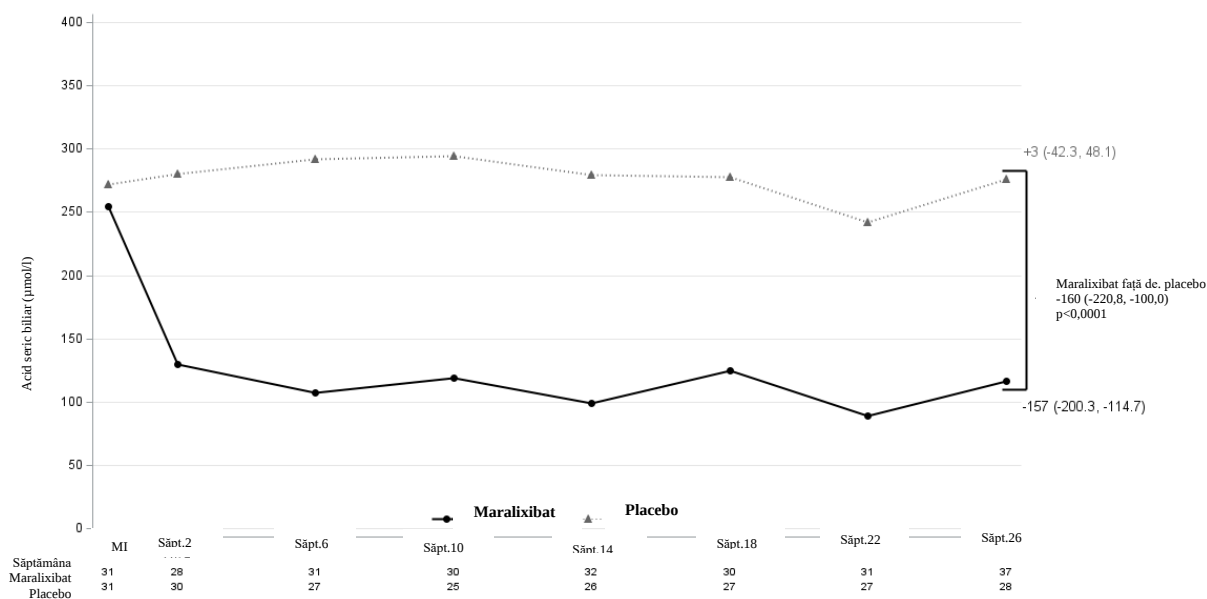
Criteriile finale de evaluare a eficacității pentru studiul pivot au inclus modificări ale severității pruritului, nivelurile serice ale acizilor biliari, testele funcției hepatice și nivelul de creștere la copil.

Criteriile finale de evaluare a eficacității au fost evaluate la pacienții ale căror rezultate ale testelor genetice erau în concordanță cu variantele bialelice cauzatoare de CIFP (n=64): *ABCB11/BSEP* (CIFP2) n=31; *ATP8B1/FIC1* (CIFP1) n=13; *ABCB4/MDR3* (CIFP3) n=9; *TJP2* (CIFP4) n=7; *MYO5B* (CIFP6) n=4. Au fost mai multe participante de sex feminin (53,1%), iar vârsta medie a fost de 4,6 ani, cu un interval de la 1 la 15 ani. Majoritatea pacienților erau tratați cu doze stabile de acid ursodeoxicolic (89,1%) sau rifampicină (51,6%) la momentul inițial. Media inițială (abaterea standard [AS]) a parametrilor testelor hepatice a fost după cum urmează: niveluri serice ale acizilor biliari 263 (143) $\mu\text{mol/l}$, AST 113 (82) U/l, ALT 107 (87) U/l și bilirubină totală 69,8 (70,1) $\mu\text{mol/l}$, bilirubină directă 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/l}$. Media (AS) a scorului mediu de severitate al pruritului ItchRO[Obs] matinal la momentul inițial a fost 2,8 (0,87). Nu au fost observate diferențe semnificative între grupurile de tratament în ceea ce privește caracteristicile inițiale sau parametrii bolii.

Acizi biliari serici (ABs)

Variația medie a nivelului total de acizi biliari serici între grupurile de tratament cu maralixibat și placebo, de la momentul inițial la media săptămânilor 18, 22 și 26, a fost semnificativă statistic, cu o variație medie, determinată prin metoda celor mai mici pătrate, față de placebo, de -160 $\mu\text{mol/l}$ (Î 95%: -220,8, -100,0) (Figura 3).

Figura 3: Nivelurile medii observate în timp ale acizilor biliari serici în CIFP 1, 2, 3, 4 și 6 (studiul MRX-502)



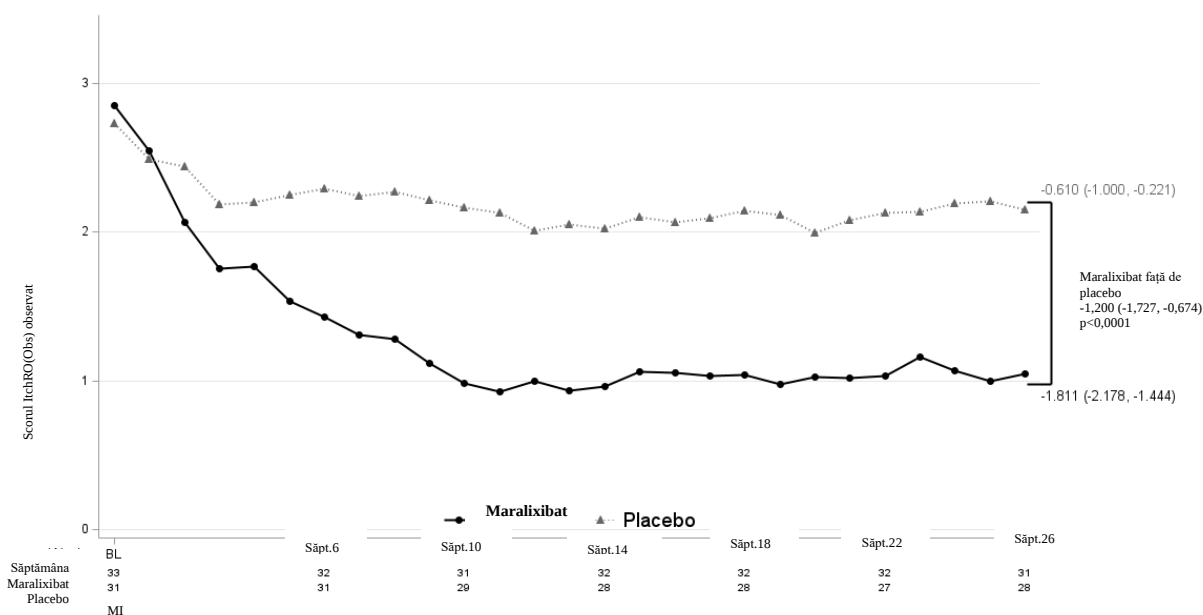
MI = momentul inițial; Săpt.=săptămână. Sunt prezentate valorile obținute. Statisticile arată mediile pe săptămânile 18, 22 și 26 folosind o medie ponderată egal a celor 3 estimări specifice vizitei individuale, obținute dintr-un model mixt cu măsurători repetate (MMMR), cu modificarea față de momentul inițial ca variabilă dependentă și efectele categorice fixe ale grupului de tratament, tipul PFIC, vizita de analiză și interacțiunea tratament-vizită drept covariate fixe continue ale scorului inițial și interacțiunii scor-vizită. Sunt prezentate estimarea medie, prin metoda celor mai mici pătrate, și intervalul de încredere 95%.

Procentul de respondenți în ceea ce privește acizii biliari serici a fost de 45,5% pentru maralixibat și 6,5% pentru participanții cu placebo, diferență (Î 95%): 39,0% (16,5%, 58,2%). Respondenții în ceea ce privește acizii biliari serici au fost definiți drept participanți cu un nivel mediu de ABs de $<102 \mu\text{mol/l}$ (se aplică numai dacă nivelul inițial al ABs era $\geq 102 \mu\text{mol/l}$) SAU o reducere medie $\geq 75\%$ față de momentul inițial. În scopul determinării răspunsului, au fost utilizate valorile medii ABs din săptămânile 18, 22 și 26.

Prurit

S-a demonstrat diferența între grupurile de tratament cu maralixibat și placebo în favoarea maralixibatului în ceea ce privește modificarea medie a scorului de severitate ItchRO(Obs) al pruritului matinal între momentul inițial și săptămânile 15-26, cu o modificare medie LS față de placebo de -1,200 (Î 95%: -1,727, -0,674; Figura 4).

Figura 4: Mediile săptămânale observate în timp ale scorului zilnic al pruritului matinal în CIFP 1, 2, 3, 4 și 6 (studiul MRX-502)



MI = momentul inițial; Săpt.=săptămână. Sunt afișate valorile observate. Statisticile prezentate reprezintă mediile perioadelor de timp dintre Săptămânile 15-18, 19-22 și 23-26 folosind o medie ponderată egal a celor 3 estimări specifice vizitei individuale, obținute dintr-un model mixt cu măsurători repetate (MMMR), cu modificarea față de momentul inițială ca variabilă dependentă și efectele categorice fixe ale grupului de tratament, tipul PFIC, vizita de analiză și interacțiunea tratament-vizită drept covariate fixe continue ale scorului inițial și interacțiunii scor-vizită. Sunt prezentate estimarea mediei celor mai mici pătrate și intervalul de încredere de 95%.

Tabelul 4 prezintă rezultatele comparării rezultatelor ItchRO(Obs) între maralixibat și placebo.

Tabelul 4: Proporția de respondenți în ceea ce privește pruritul (studiul MRX-502)

Tipul de respondenți Categorie	Maralixibat (n=33)	Placebo (n=31)
Respondenți ItchRO(Obs); scor mediu ≤ 1 SAU modificare față de valoarea inițială $\leq -1,0$		
Respondent (%)	63,6	25,8
Valoarea p față de diferența placebo (Î 95%)	0,0023	37.8 (11,3, 59,4)

Valorile p care compară grupul de tratament cu maralixibat cu grupul de tratament cu placebo sunt calculate folosind un test Barnard exact.

Intervalele de încredere de 95% exacte se bazează pe o statistică de scor.

Analizele exploratorii au arătat o reducere (ameliorare) mai pronunțată a scorurilor medii ale tulburărilor de somn în grupul de tratament cu maralixibat, comparativ cu placebo. Analizele exploratorii au arătat ameliorarea nivelului bilirubinei în timpul tratamentului cu maralixibat (Tabelul 5). Concentrațiile anormale ale bilirubinei totale la momentul inițial s-au normalizat până în

săptămâna 26 la 40% (10/25) dintre pacienții tratați cu maralixibat față de 0% (0/18) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. S-a observat o creștere (ameliorare) mai pronunțată a scorului z al greutății în grupul de tratament cu maralixibat, comparativ cu placebo (modificarea mediei LS față de placebo de 0,227 (Î 95%: 0,012, 0,442; Tabelul 5).

Tabelul 5: Testele funcției hepatice și parametrii de creștere pentru maralixibat față de placebo pe parcursul perioadei de tratament de 26 de săptămâni la participanții cu CIFP în studiul pivot (analize exploratorii MRX-502)

Criteriul final de evaluare a eficacității	Placebo (n=31)	Maralixibat (n=33)
Alanin aminotransferază (U/l)		
Momentul inițial (medie [ES])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [ES] până în săptămânile 18-26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		16,6 (-13,31, 46,60)
Aspartat aminotransferază (U/l)		
Momentul inițial (medie [ES])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [ES] până în săptămânile 18-26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		14,1 (-26,57, 54,69)
Bilirubină totală (μmol/l)		
Momentul inițial (medie [ES])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [ES] până în săptămânile 18-26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		-34,3 (-68,06, -0,46)
Bilirubină directă (μmol/l)		
Momentul inițial (medie [ES])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [ES] până în săptămânile 18-26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		-26,4 (-52,46, -0,26)
Scorul z al înălțimii		
Momentul inițial (medie [ES])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [AS] până în săptămânile 18-26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		0,21 (-0,04, 0,5)
Scorul z al greutății		
Momentul inițial (medie [ES])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Modificarea mediei LS față de momentul inițial [ES] până în săptămânile 18-26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Diferența mediei LS față de placebo (Î 95%);		0,23 (0,01, 0,4)

ES=eroare standard; LS = cele mai mici pătrate; Î=interval de încredere; MI=momentul inițial. Valorile inițiale sunt valori observate. Valorile mediei LS reprezintă mediile săptămânilor 18, 22 și 26 folosind o medie ponderată egal a celor 3 estimări specifice vizitei individuale, obținute dintr-un model mixt cu măsurători repetate (MMMR), cu modificarea față de momentul inițială ca variabilă dependentă și efectele categorice fixe ale grupului de tratament, tipul PFIC, vizita de analiză și interacțiunea tratament-vizită drept covariate fixe continue ale scorului inițial și interacțiunii scor-vizită.

Dintre cei 64 de pacienți din studiul pivot (MRX-502) cu rezultate ale testelor genetice în concordanță cu variantele bialelice cauzatoare de CIFP, 57 au fost incluși într-o analiză intermediară din studiul de

extensie în regim deschis (MRX-503) aflat în curs de desfășurare. Durata mediană a tratamentului cu maralixibat a fost de 47,3 săptămâni (interval: 4,1 săptămâni - 119,4 săptămâni). Maralixibatul a arătat menținerea efectului tratamentului asupra nivelurilor acizilor biliari serici și bilirubinei, precum și pruritului. Scorurile z ale înălțimii și greutateii s-au ameliorat în continuare.

Într-un studiu de siguranță în regim deschis, cu un singur braț (MRX-801) efectuat la 10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 luni cu CIFP (fără cerința de a exista prurit activ), a fost observată scăderea ABs, bilirubinei totale și bilirubinei directe în săptămâna 13 la unii dintre pacienți. Doi pacienți au prezentat, de asemenea, ameliorarea pruritului.

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Maralixibatul vizează lumenul intestinului subțire, astfel încât concentrațiile plasmatice de maralixibat nu sunt necesare și sunt irelevante pentru eficacitatea sa. Maralixibatul prezintă o absorbție minimă, iar concentrațiile plasmatice se situează adesea sub limita de detecție (0,25 ng/ml) după doze unice sau multiple la niveluri terapeutice. Biodisponibilitatea absolută se estimează a fi < 1%.

Efectul alimentelor

Absorbția maralixibatului este relativ mai mare atunci când acesta este administrat *a jeun* și nu este necesară ajustarea dozei pentru efectele alimentelor. Maralixibatul poate fi administrat înainte de masă (cu până la 30 minute) sau în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Maralixibatul prezintă un grad ridicat de legare (91%) de plasma umană *in vitro*.

În cadrul unui studiu clinic ADME în care s-a administrat [¹⁴C] maralixibat, radioactivitatea circulantă s-a situat sub limita de detecție la toate reperele temporale. Nu există o acumulare aparentă a maralixibatului.

Metabolizare

Nu au fost detectați metaboliți în plasmă și, de asemenea, maralixibatul suportă o metabolizare minimă la nivelul tractului gastrointestinal.

Eliminare

Maralixibatul se elimină în principal în materiile fecale sub forma compusului de bază nemetabolizat, un procent de 0,066% din doza administrată fiind excretat în urină.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica maralixibatului în funcție de vârstă, sex sau rasă.

Insuficiență hepatică

Studiile clinice efectuate cu maralixibat au inclus pacienți cu SALG și CIFP cu un anumit nivel de insuficiență hepatică. Majoritatea pacienților prezentau un oarecare grad de insuficiență hepatică

conform clasificării NCI-ODWG, cauzată de boală. Cu toate acestea, nu este clar în prezent dacă această clasificare este adecvată în boala colestatică pentru a anticipa influența asupra farmacocineticii compusului. Maralixibatul prezintă o absorbție minimă, iar datele la animale arată că concentrațiile plasmatică foarte scăzute sunt determinate de nivelul redus de absorbție și nu reprezintă un efect al primului pasaj hepatic, iar concentrațiile plasmatică de maralixibat nu au fost crescute la pacienții și insuficiență hepatică conform NCI-ODWG. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici ai maralixibatului nu au fost investigați sistematic la pacienții cu clasificare Child-Pugh (pacienți cu ciroză și semne de decompensare).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai maralixibatului nu au fost studiați la pacienții cu funcție renală redusă, incluzând pacienții cu BRST sau cei care efectuează hemodializă. Cu toate acestea, nu se anticipează ca insuficiența renală să influențeze parametrii farmacocinetici ai maralixibatului, datorită expunerii sistemice reduse și absenței excreției urinare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, farmacologia secundară, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitate, fertilitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării și toxicitatea asupra animalelor tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol (E1520)
Edetat disodic
Sucraloză
Aromă de struguri
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După prima deschidere

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 130 zile și păstrat la temperaturi sub 30 °C. Apoi flaconul și conținutul acestuia trebuie aruncate, chiar dacă flaconul nu este gol.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon PET de 30 ml, de culoarea chihlimbarului, cu adaptor din PEJD preinstalat și un sistem de închidere securizat pentru copii din PEID cu căpușeală din spumă, conținând 30 ml de soluție orală.

Mărime de ambalaj:

Fiecare ambalaj conține un flacon de 30 ml și este ambalat împreună cu trei seringi pentru administrare orală, pentru mai multe utilizări (0,5 ml, 1 ml și 3 ml) cu următoarele gradații:

- Seringă din polipropilenă de 0,5 ml cu piston de culoare albă: cifre pentru fiecare 0,1 ml, marcaje majore la fiecare 0,05 ml și marcaje minore la fiecare 0,01 ml.
- Seringă din polipropilenă de 1 ml cu piston de culoare albă: cifre pentru fiecare 0,1 ml.
- Seringă din polipropilenă de 3 ml cu piston de culoare albă: cifre pentru fiecare 0,5 ml și marcaje la fiecare 0,25 ml între 0,5 ml și 3 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringile pentru administrare orală pot fi clătite cu apă, uscate la aer și reutilizate timp de 130 zile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1704/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Din cauza prezenței propilenglicolului, pentru reducerea la minimum a riscurilor potențiale importante legate de „Eroarea de medicație rezultată din erori de dozare (pacienți cu CIFP)”, DAPP trebuie să pună la dispoziție în fiecare stat membru (SM) în care Livmarli este pus pe piață:

- Un ghid de administrare a dozelor elaborat pentru a ajuta medicii să îndrume pacienții în ceea ce privește schema de administrare a dozelor, volumul și dimensiunea necesară a seringii care trebuie utilizată
- O broșură pentru pacienți în care medicul va introduce data, greutatea pacientului, doza și volumul calculate și dimensiunea necesară a seringii care trebuie utilizată

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza în continuare siguranța pe termen lung și eficacitatea maralixibatului în tratamentul pruritului colestatic la pacienții cu sindrom Alagille (SALG) și în tratamentul pacienților cu CIFP, DAPP trebuie să efectueze studiul LEAP (MRX-803) și să transmită rezultatele acestuia, conform unui protocol convenit.	Anual (în cadrul reevaluării anuale)
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității maralixibatului în tratarea pacienților cu sindrom Alagille (SALG) și colestază intrahepatică familială progresivă (CIFP), DAPP va furniza actualizări anuale în legătură cu orice noi informații privind siguranța și eficacitatea maralixibatului.	Anual (în cadrul reevaluării anuale)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală

maralixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține clorură de maralixibat echivalent cu 9,5 mg maralixibat

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține propilenglicol (E1520). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

Un flacon de 30 ml

Trei seringi pentru administrare orală (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 130 zile. A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se arunca după 130 zile de la prima deschidere.

Data primei deschideri: __/__/__

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1704/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Livmarli

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală

maralixibat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml conține clorură de maralixibat echivalent cu 9,5 mg maralixibat

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține propilenglicol. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

30 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 130 zile. A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se arunca după 130 zile de la prima deschidere.

Data primei deschideri: __/__/__

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1704/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală maralixibat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Livmarli și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Livmarli
3. Cum să luați Livmarli
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Livmarli
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Livmarli și pentru ce se utilizează

Ce este Livmarli

Livmarli conține substanța activă maralixibat (sub formă de clorură). Aceasta ajută la eliminarea substanțelor numite acizi biliari din corp.

Acizii biliari se găsesc în lichidul digestiv numit bilă, care este produs de către ficat. Acizii biliari se deplasează din ficat în intestin, unde ajută la digerarea alimentelor. După ce ajută la digestie, se deplasează înapoi în ficat.

Pentru ce se utilizează Livmarli

Livmarli se utilizează pentru tratarea pruritului colestatic la pacienții cu vârsta de 2 luni și peste care au sindrom Alagille (SALG). Livmarli se utilizează, de asemenea, pentru a trata colestaza intrahepatică familială progresivă (CIFP) la pacienții cu vârsta de 3 luni și peste.

SALG și CIFP sunt boli genetice rare care pot duce la o acumulare de acizi biliari în ficat. Aceasta se numește colestază. Colestaza se poate agrava în timp și poate cauza mâncărimi severe, depuneri de grăsime sub piele (xantoame), creștere lentă și senzație de oboseală.

Cum acționează Livmarli (maralixibat)

Maralixibatul acționează reducând acumularea de acizi biliari în ficat. Acest lucru are loc prin blocarea preluării acizilor biliari înapoi în ficat, după ce și-au îndeplinit rolul în intestine. Acest lucru le permite acizilor biliari să iasă din corp prin scaun.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Livmarli

Nu utilizați Livmarli

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici la maralixibat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți insuficiență renală și/sau hepatică severă.

Atenționări și precauții

În timp ce luați Livmarli, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă diareea se agravează. Dacă aveți diaree, beți multe lichide, ca să nu vă deshidratați.

În timp ce luați Livmarli se pot observa valori crescute ale enzimelor ficatului la testele funcției ficatului. Înainte să începeți să luați Livmarli, medicul dumneavoastră vă va măsura funcția ficatului pentru a verifica cât de bine funcționează acesta. Medicul dumneavoastră va efectua verificări frecvente pentru a vă monitoriza funcția ficatului.

Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge înainte de a începe tratamentul cu Livmarli și în timpul acestuia, pentru a verifica valoarea INR (raport internațional normalizat; o analiză de laborator utilizată pentru monitorizarea riscului dumneavoastră de sângerare) și nivelurile anumitor vitamine care se depozitează în grăsimile din corp (vitaminele A, D, E și K). Dacă nivelurile de vitamine sunt scăzute, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați vitamine.

Unele boli, medicamente sau operații pot afecta modul în care se deplasează alimentele prin intestin. De asemenea, acestea pot afecta și modul în care acizii biliari se deplasează între ficat și intestin. Acest lucru poate afecta eficacitatea maralixibatului. Asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe despre aceste boli, medicamente sau operații pe care le-ați avut.

Administrarea Livmarli împreună cu medicamente care conțin alcool poate induce reacții adverse la copiii cu vârsta sub 5 ani sau la copii cu funcție hepatică și/sau renală redusă. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți funcție hepatică și/sau renală redusă sau dacă copilul dumneavoastră are vârsta sub 5 ani, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați alte medicamente sau suplimente alimentare care conțin propilenglicol sau alcool.

Copii

Livmarli nu este recomandat la copii cu sindrom Alagille cu vârsta sub 2 luni sau la copiii cu CIFP cu vârsta sub 3 luni. Aceasta deoarece nu se cunoaște încă dacă este sigur și eficace la această grupă de vârstă.

Livmarli împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără rețetă și medicamente pe bază de plante.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Fluvastatină, rosuvastatină sau simvastatină (medicamente utilizate pentru tratarea valorilor crescute de colesterol din sânge)
- Midazolam (un medicament utilizat pentru sedare sau pentru inducerea somnului)
- Acid ursodeoxicolic (un medicament utilizat pentru tratarea bolilor de ficat)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă, este mai bine să nu luați Livmarli.

Livmarli nu intră în circulația sanguină și, prin urmare, nu este de așteptat să ajungă în laptele matern. Cu toate acestea, respectați întotdeauna recomandările medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Livmarli nu are nicio influență sau are influență foarte mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Livmarli conține propilenglicol și sodiu

Acest medicament conține 364,5 mg propilenglicol per fiecare ml. Atunci când se administrează conform dozei recomandate pentru SALG, expunerea la propilenglicol va fi de până la 17 mg/kg/zi. Atunci când se administrează conform dozei recomandate pentru CIFP, expunerea la propilenglicol va fi de până la 50 mg/kg/zi.

Dacă copilul dumneavoastră are vârsta sub 5 ani, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a-i administra acest medicament, în special dacă utilizează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau dacă suferiți de o boală hepatică sau renală, nu luați acest medicament decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare cât timp luați acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Livmarli

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult trebuie să luați

- Doza de Livmarli care vi se administrează se bazează pe greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va calcula doza și vă va spune cât de mult trebuie să luați și ce seringă pentru administrare orală trebuie să utilizați. De asemenea, medicul dumneavoastră va documenta aceste informații și informațiile suplimentare relevante (de exemplu, greutatea dumneavoastră) într-o broșură specială a pacientului. Aduceți broșura pacientului de fiecare dată când efectuați o vizită la medicul dumneavoastră. **Nu calculați singur doza și luați numai doza pe care medicul dumneavoastră o stabilește pentru dumneavoastră.** Dozele de maralixibat administrate la pacienții cu SALG și cei cu CIFP sunt diferite. Medicul dumneavoastră se va asigura că este selectată doza corectă pentru dumneavoastră, în funcție de afecțiunea dumneavoastră și de greutatea dumneavoastră corporală.
- Pentru SALG: Doza țintă este de 380 micrograme de maralixibat pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată pe zi.
 - Doza inițială este de 190 micrograme pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată pe zi.
 - Această doză va fi crescută la 380 micrograme de maralixibat pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată pe zi, după o săptămână. Medicul dumneavoastră vă va spune când puteți să creșteți doza. De asemenea, vă va spune cât de mult trebuie să luați și ce dimensiune de seringă trebuie să utilizați pentru doza mai mare.
- Pentru CIFP: Doza țintă este de 285 micrograme pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată pe zi, dimineața.
 - Aceasta poate fi crescută la 285 micrograme pentru fiecare kilogram de greutate corporală de două ori pe zi și apoi la 570 micrograme pentru fiecare kilogram de greutate corporală de două ori pe zi, conform tolerabilității.
 - Pacienții cu vârsta sub 5 ani și pacienții cu insuficiență moderată a funcției hepatice sau renale nu trebuie să ia doze mai mari de 285 micrograme pentru fiecare kilogram de greutate corporală, de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă această restricție de doză vă privește pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră.

Administrarea acestui medicament

Puteți lua Livmarli împreună cu alimente sau pe stomacul gol, cu până la 30 minute înainte de a mânca.

Administrați doza în gură utilizând seringă pentru administrare orală și înghițiți (vezi Figura M). Nu amestecați soluția orală cu alimente sau băuturi.

Utilizați tabelul de mai jos pentru a vă asigura că utilizați dimensiunea corectă a seringii pentru administrare orală pentru doza care v-a fost prescrisă:

Volumul dozei prescrise (ml)	Dimensiunea seringii pentru administrare orală (ml)
0,1-0,5	0,5
0,6-1	1
1,25-3	3

Asigurați-vă că măsurați cu atenție volumul pentru a evita supradozajul.

Cum să luați o doză din acest medicament

Pasul 1: Extrageți doza

- 1.1** Pentru a deschide flaconul, îndepărtați sistemul de închidere securizat pentru copii, apăsând ferm în timp ce rotiți spre stânga (în sens antiorar) (vezi Figura A). Nu aruncați sistemul de închidere securizat pentru copii, deoarece va trebui să îl puneți la loc după ce ați luat doza de care aveți nevoie.



Figura A

- 1.2** Asigurați-vă că utilizați dimensiunea corectă a seringii pentru administrare orală pentru doza care v-a fost prescrisă (vezi tabelul de mai sus). Medicul dumneavoastră vă va spune ce dimensiune de seringă trebuie să utilizați.

- Dacă utilizați o nouă seringă pentru administrare orală, scoateți-o din ambalaj (vezi Figura B). Aruncați ambalajul la gunoi.
- Dacă utilizați o seringă pentru administrare orală pe care ați mai utilizat-o anterior, asigurați-vă că aceasta a fost curățată și este uscată (vezi 2.4 pentru instrucțiuni de curățare).



Figura B

- Dacă există un capac fără filet pe seringă pentru administrare orală, scoateți-l și aruncați-l la gunoi (vezi Figura C).

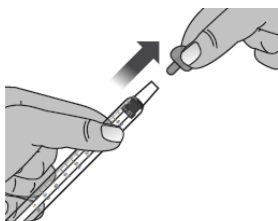


Figura C

Seringa are marcaje de doze pe cilindru. Un capăt al seringii are un vârf care se utilizează pentru a-l introduce în flaconul cu medicament. Celălalt capăt al seringii are o flanșă și un piston care se utilizează pentru a împinge medicamentul afară din seringă, pentru a-l administra (vezi Figura D).

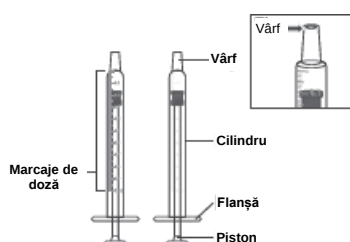


Figura D

- 1.3 Împingeți pistonul complet pentru a elimina aerul din seringă (vezi Figura E).

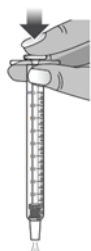


Figura E

- 1.4 Asigurați-vă că sistemul de închidere este îndepărtat de pe flacon și introduceți vârful seringii în flaconul aflat în poziție verticală. Vârful seringii trebuie să se potrivească perfect în orificiul flaconului (vezi Figura F).

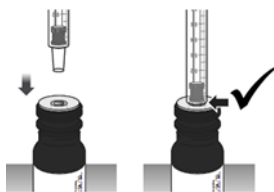


Figura F

1.5 Cu seringă în poziție, întoarceți flaconul cu capul în jos (vezi Figura G).

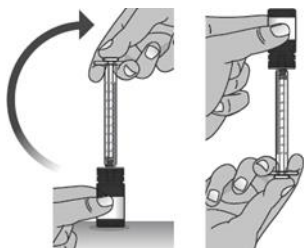


Figura G

1.6 Pentru a extrage o doză din flacon, retrageți lent pistonul până când acesta se aliniază cu marcajul de pe cilindru seringii care corespunde cu doza prescrisă (vezi Figura H). Există două tipuri de pistoane pe care este posibil să le aibă seringă primită: un piston cu vârf plat sau un piston cu vârf ascuțit (vezi Figura I de la 1.6). Vezi Figura I pentru modul de aliniere a pistonului cu doza prescrisă. Pentru un piston cu vârf plat, capătul plat al pistonului trebuie să fie aliniat cu marcajul de pe cilindru care corespunde cu doza prescrisă (Figura I.a.). Pentru un piston cu vârf ascuțit, transparent, asigurați-vă că partea plată, lată de sub vârf este aliniată în partea superioară cu marcajul corect (Figura I.b.).

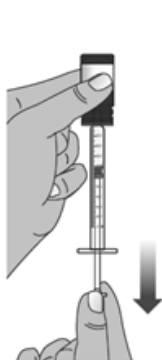


Figura H

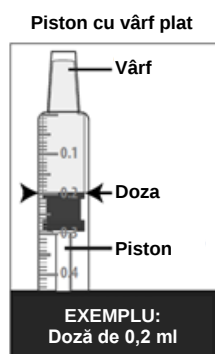


Figura I.a.

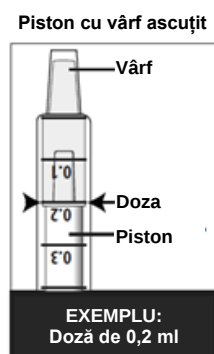


Figura I.b.

- 1.7 Verificați dacă nu există bule de aer în seringă. Dacă vedeți bule de aer:
- Împingeți bulele de aer înapoi în flacon, apăsând pistonul (vezi Figura J).
 - Apoi extrageți din nou doza prescrisă urmând instrucțiunile de la Pasul 1.6.

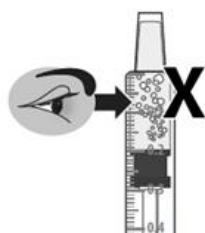


Figura J.a.

Verificați dacă există bule de aer

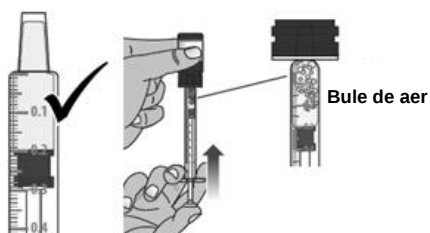


Figura J.b.

Apăsați pistonul în seringă pentru a elimina bulele de aer

- 1.8** În momentul în care ați extras doza corectă, fără bule de aer, lăsați seringă în flacon și întoarceți flaconul în poziție normală (vezi Figura K).

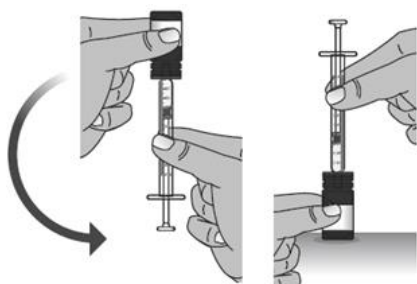


Figura K

- 1.9** Scoateți cu grijă seringă din flacon (vezi Figura L), ținând flaconul ferm cu o mână și ținând seringă de cilindru cu cealaltă mână.
- Nu apăsați pistonul seringii în această etapă.

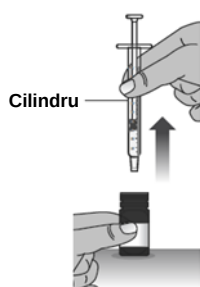


Figura L

Pasul 2: Administrați doza

Notă: dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să stați (să stea) în poziție verticală în timpul administrării dozei și timp de câteva minute după aceea.

- 2.1** Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în gură, atingând interiorul obrazului (vezi Figura M). Apăsați lent pistonul, până la capăt, pentru a administra complet și blând soluția orală în gură (vezi Figura N).



Figura M

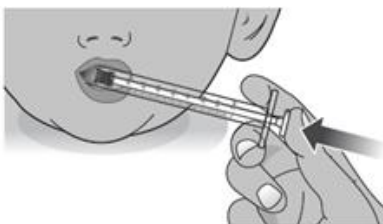


Figura N

- 2.2** Asigurați-vă că dumneavoastră/copilul înghițiți (înghite) doza. Dacă nu sunteți sigur că a fost înghițită întreaga doză, nu administrați încă o doză. Așteptați până când este timpul pentru următoarea doză.

- 2.3 Pentru a închide flaconul,** înșurubați sistemul de închidere securizat pentru copii înapoi pe flacon, rotindu-l spre dreapta (în sens orar) (vezi Figura O).



Figura O

- 2.4 Îndepărtați pistonul din cilindrul seringii** (vezi Figura P) și spălați-l cu apă după fiecare utilizare. Lăsați pistonul să se usuce la aer înainte de a-l utiliza din nou.

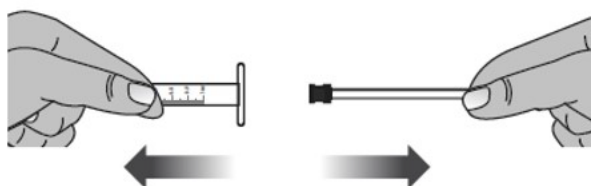


Figura P

- Seringile pentru administrare orală pot fi clătite cu apă, uscate la aer și reutilizate timp de 130 zile.

Dacă luați mai mult Livmarli decât trebuie

Dacă luați mai mult Livmarli decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Livmarli

Dacă se omite, luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Livmarli

Nu încetați să luați Livmarli fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La utilizarea acestui medicament pot apărea următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- durere de stomac (abdominală) (SALG)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de stomac (abdominală) (CIFP)
- creștere a valorilor enzimelor hepatice (ALT, AST)

Aceste reacții adverse sunt de regulă ușoare până la moderate și se pot ameliora pe măsură ce tratamentul cu Livmarli continuă.

Dacă aveți alte reacții adverse, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Livmarli

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După ce flaconul a fost deschis, trebuie să îl păstrați la temperaturi sub 30 °C și să utilizați medicamentul în decurs de 130 zile de la deschidere. După 130 zile, flaconul trebuie aruncat, chiar dacă nu este gol. Notați data deschiderii pe flaconul de Livmarli.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Livmarli

- Substanța activă este maralixibat (sub formă de clorură).
- Fiecare ml de soluție conține clorură de maralixibat echivalent cu 9,5 mg maralixibat.
- Celelalte componente sunt propilenglicol (E1520) (vezi pct. 2 „Livmarli conține propilenglicol și sodiu”), edetat disodic (vezi pct. 2 „Livmarli conține propilenglicol și sodiu”), sucraloză, aromă de struguri și apă purificată.

Cum arată Livmarli și conținutul ambalajului

Livmarli este o soluție orală limpede, incoloră până la galben deschis. Este păstrată într-un flacon din plastic de 30 ml, de culoarea chihlimbarului, cu un adaptor preinstalat și un sistem de închidere securizat pentru copii, cu căptușeală din spumă. Seringile pentru administrare orală din ambalaj disponibile în trei dimensiuni (0,5 ml, 1 ml și 3 ml) sunt compatibile cu adaptorul preinstalat și cu capacul fără filet al flaconului, care poate fi închis la loc. Pentru a asigura doza corectă de Livmarli, consultați tabelul de la pct. 3 („Cum să luați Livmarli”) pentru alegerea dimensiunii corecte a seringii pentru administrare orală.

Mărime de ambalaj

1 flacon cu 30 ml și 3 seringi pentru administrare orală (0,5 ml, 1 ml și 3 ml).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Olanda

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.