

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene maralixibat cloruro, equivalente a 9,5 mg di maralixibat.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione orale contiene 364,5 mg di propilene glicole (E1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Livmarli è indicato per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Livmarli deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattie epatiche colestatiche.

Posologia

La dose target raccomandata è di 380 µg/kg una volta al giorno. La dose iniziale è di 190 µg/kg una volta al giorno, e deve essere aumentata a 380 µg/kg una volta al giorno dopo una settimana. La Tabella 1 riporta la dose, espressa in mL di soluzione, da somministrare per ciascun intervallo di peso corporeo. In caso di scarsa tollerabilità, può essere presa in considerazione la riduzione della dose da 380 µg/kg/giorno a 190 µg/kg/giorno, o l'interruzione del trattamento. Se tollerato, potrà essere tentato un nuovo aumento alla dose prevista. La dose massima giornaliera raccomandata per i pazienti di peso superiore a 70 kg è di 3 mL (28,5 mg).

Tabella 1: Volume della dose singola in base al peso del paziente

Peso del paziente (kg)	Dal giorno 1 al giorno 7 (190 µg/kg una volta al giorno)		Dal giorno 8 in avanti (380 µg/kg una volta al giorno)	
	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (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 o superiore	1,5		3	

Un trattamento alternativo deve essere preso in considerazione nei pazienti per i quali non può essere stabilito alcun beneficio dopo 3 mesi di trattamento quotidiano continuo con maralixibat.

Dosi mancate

Se una dose viene dimenticata, ma può essere assunta entro 12 ore dall'orario abituale, questa deve essere assunta quanto prima. Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata dimenticata, la dose deve essere saltata, e il regime posologico originale deve essere ripreso il giorno successivo.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Maralixibat non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o affetti da malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) con necessità di emodialisi. Tuttavia, poiché le concentrazioni plasmatiche sono minime e l'escrezione renale è trascurabile, in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Maralixibat non è stato sufficientemente studiato in pazienti con compromissione epatica. Poiché l'assorbimento è minimo, nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda, tuttavia, un attento monitoraggio nei pazienti affetti da malattia epatica allo stadio terminale o in progressione verso lo scompenso.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Livmarli nei bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Livmarli va somministrato per via orale dal paziente o da un caregiver, utilizzando una siringa per somministrazione orale, prima (fino a 30 minuti) o insieme a un pasto, la mattina.

L'utilizzo di Livmarli soluzione orale miscelato direttamente con cibi o bevande prima della somministrazione non è stato studiato e deve essere evitato.

Con ogni flacone di Livmarli vengono fornite siringhe per somministrazione orale di tre diverse dimensioni (0,5 mL, 1 mL e 3 mL). La Tabella 1 riporta la dimensione corretta della siringa per somministrazione orale per ciascun intervallo di peso corporeo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Maralixibat agisce inibendo il trasportatore ileale degli acidi biliari ileali (*ileal bile acid transporter*, IBAT) e interrompendo la circolazione enteroepatica degli acidi biliari. Patologie, medicinali o interventi chirurgici che compromettono la motilità gastrointestinale o la circolazione enteroepatica degli acidi biliari possono quindi alterare l'efficacia di maralixibat.

È stata segnalata diarrea come reazione avversa molto comune all'assunzione di maralixibat (vedere paragrafo 4.8). La diarrea può comportare disidratazione. I pazienti devono essere monitorati regolarmente per assicurare un'adeguata idratazione durante gli episodi di diarrea.

Pazienti con diarrea cronica che necessitavano di liquidi per via endovenosa o di supporto nutrizionale non sono stati valutati in studi clinici.

Negli studi clinici, sono stati riscontrati aumenti di ALT in alcuni pazienti trattati con maralixibat. Tali aumenti sono stati osservati in assenza di incrementi della bilirubina, e il loro significato clinico non è noto. I test di funzionalità epatica devono essere monitorati nei pazienti prima dell'inizio e durante il trattamento con maralixibat.

Per tutti i pazienti si raccomanda la valutazione dei valori delle vitamine liposolubili (vitamine A, D, E) e del rapporto internazionale normalizzato (*international normalised ratio*, INR) prima di iniziare l'assunzione di Livmarli, con monitoraggio secondo la pratica clinica standard. Qualora sia diagnosticata una carenza di vitamine liposolubili, deve essere prescritta una terapia di integrazione,

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 364,5 mg di propilene glicole (E1520) per mL di soluzione orale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base di studi *in vitro*, maralixibat è un inibitore di OATP2B1. Non può essere esclusa una riduzione dell'assorbimento orale dei substrati di OATP2B1 (ad es. fluvastatina o rosuvastatina) a causa dell'inibizione di OATP2B1 nel tratto gastrointestinale. Valutare l'eventualità di monitorare gli effetti dei substrati di OATP2B1 secondo necessità.

Sulla base di studi *in vitro*, maralixibat è anche un inibitore del citocromo CYP3A4. Non è quindi possibile escludere un aumento dei livelli plasmatici dei substrati di CYP3A4 (ad es. midazolam, simvastatina), e si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di tali composti.

In quanto inibitore dell'assorbimento degli acidi biliari, maralixibat non è stato interamente valutato in termini di potenziale di interazione con l'acido biliare acido ursodesossicolico (UDCA).

Maralixibat viene assorbito in minima parte, non viene significativamente metabolizzato, e non è un substrato dei trasportatori dei principi attivi; pertanto, non sono noti gli effetti di altri medicinali somministrati in concomitanza sulla distribuzione di maralixibat.

Maralixibat non ha effetti noti di inibizione o induzione di altri citocromi P450 nei pazienti; pertanto, non si prevede che maralixibat sia in grado di influenzare la distribuzione di altri medicinali somministrati in concomitanza attraverso tali meccanismi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di maralixibat in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si ritiene che maralixibat possa causare effetti sul feto durante la gravidanza, dal momento che l'esposizione sistemica a maralixibat è trascurabile. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Livmarli durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che maralixibat possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a maralixibat di donne che allattano è trascurabile. Livmarli può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati clinici sugli effetti di maralixibat sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità o la riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Livmarli non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti di età superiore a 12 mesi (N=86) affetti da ALGS in trattamento con maralixibat per oltre 5 anni nel corso di studi clinici sono state diarrea (36,0 %) e dolore addominale (29,1 %). Anche nei pazienti di età inferiore a 12 mesi (N=8), le reazioni avverse più comuni sono state diarrea e dolore addominale, come osservato nei bambini più grandi affetti da ALGS. In tutto il programma relativo all'ALGS nessuna delle reazioni avverse di diarrea o dolore addominale è risultata grave.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di maralixibat si basa sull'analisi aggregata dei dati ricavati dalla revisione di 5 studi clinici condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni (mediana: 5 anni) affetti da ALGS

(N = 86). La durata mediana dell'esposizione è stata di 2,5 anni (intervallo: da 1 giorno a 5,5 anni). Le reazioni avverse ricavate da questa analisi aggregata sono riportate nella Tabella 2.

Le reazioni avverse in pazienti trattati con maralixibat per ALGS sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da ALGS

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Dolore addominale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tutti gli eventi di diarrea riferiti sono stati di gravità da lieve a moderata. In 1 paziente è stata segnalata una reazione avversa grave di dolore addominale. Nella maggior parte dei casi, diarrea e dolore addominale sono insorti nel primo mese di trattamento. La durata mediana della diarrea e del dolore addominale è stata, rispettivamente, di 2 giorni e 1 giorno. Per l'incidenza di diarrea non è stata osservata una relazione tra la risposta e la dose. In 4 pazienti (4,7 %) il trattamento è stato sospeso o la dose è stata ridotta a causa di reazioni avverse gastrointestinali e ciò ha comportato un miglioramento o la risoluzione delle reazioni avverse. Nessuno dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Livmarli a causa di queste reazioni avverse.

Qualora la diarrea e/o il dolore addominale persistano e non sia possibile identificare un'eziologia differente, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del trattamento. Controllare la disidratazione e istituire tempestivamente un trattamento. In caso di sospensione del trattamento, la somministrazione di Livmarli può riprendere, se tollerata, in seguito al miglioramento della diarrea o del dolore addominale (paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'assorbimento di maralixibat nel tratto gastrointestinale è minimo, e il sovradosaggio non dovrebbe determinare elevati livelli plasmatici del principio attivo. Dosi singole fino a 500 mg, circa 18 volte superiori alla dose raccomandata, sono state somministrate ad adulti sani senza conseguenze avverse.

In caso di sovradosaggio, devono essere istituite misure generali di supporto e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, altri farmaci per la terapia biliare, codice ATC: A05AX04

Meccanismo d'azione

Maralixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliare ileali (IBAT), con assorbimento minimo.

Maralixibat agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentando l'eliminazione attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di maralixibat in pazienti affetti da ALGS è stata valutata nel corso di uno studio della durata di 48 settimane, composto da un periodo di *run-in* in aperto con il principio attivo della durata di 18 settimane, di un periodo di sospensione randomizzato in doppio cieco della durata di 4 settimane, e di un periodo di estensione in aperto a lungo termine.

Sono stati arruolati 31 pazienti pediatrici affetti da ALGS, con colestasi e prurito. Al momento dell'ingresso nello studio, il 90,3 % dei pazienti seguiva almeno una terapia farmacologica per il trattamento del prurito (il 74,2 % con rifampicina e l'80,6 % con acido ursodesossicolico). Era permesso l'uso concomitante di questi medicinali durante lo studio, ma non erano consentiti aggiustamenti della dose nel corso delle prime 22 settimane. Tutti i pazienti erano affetti da ALGS causata dalla mutazione JAGGED1.

I criteri di esclusione includevano l'interruzione chirurgica della circolazione enteroepatica, storia o presenza di patologie di cui fosse nota l'interferenza con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione dei medicinali, incluso il metabolismo dei sali biliari nell'intestino, e diarrea cronica con necessità di liquidi per via endovenosa o di supporto nutrizionale.

Dopo un periodo iniziale di aumento della dose, della durata di 5 settimane, i pazienti hanno iniziato a ricevere il trattamento in aperto con maralixibat 380 µg/kg una volta al giorno per 13 settimane. Due pazienti hanno interrotto la terapia nel corso di queste prime 18 settimane di trattamento in aperto del periodo di *run-in*. I 29 pazienti che hanno completato la fase di *run-in* in aperto sono stati successivamente randomizzati a proseguire il trattamento con maralixibat o placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) nel corso del periodo di sospensione randomizzato in doppio cieco, della durata di 4 settimane, alle settimane 19-22. Tutti i 29 pazienti hanno completato il periodo di sospensione randomizzato in doppio cieco; successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto maralixibat in aperto alla dose di 380 µg/kg una volta al giorno fino a 48 settimane. I pazienti che avevano ricevuto prima placebo hanno seguito uno schema di aumento della dose simile a quello dell'aumento iniziale.

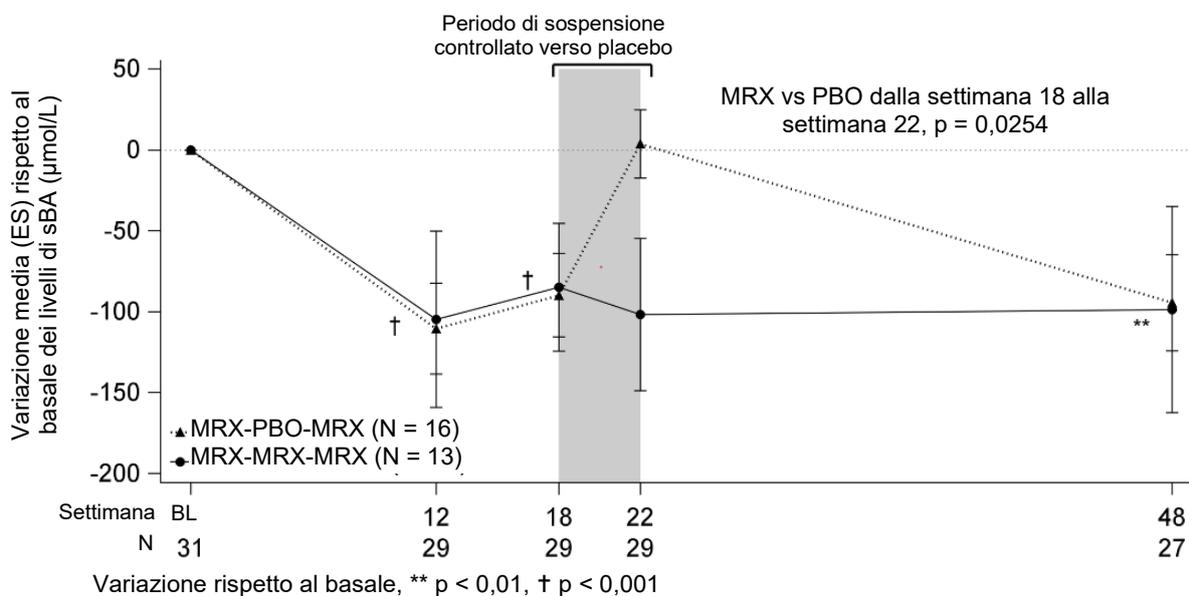
I pazienti randomizzati avevano un'età mediana di 5 anni (intervallo: 1-15 anni), ed il 66 % era di sesso maschile. I valori medi (deviazione standard [DS]) dei parametri dei test epatici al basale erano i seguenti: livelli degli acidi biliari sierici (sBA) 280 (213) µmol/L, aspartato aminotransferasi (AST) 158 (68) U/L, alanina transaminasi (ALT) 179 (112) U/L, gamma-glutamyl transferasi (GGT) 498 (399) U/L, e bilirubina totale (TB) 5,6 (5,4) mg/dL.

Acidi biliari sierici (sBA)

È stata osservata una riduzione media statisticamente significativa (SD) degli sBA rispetto al basale pari a 88 (120) e 96 (166,6) µmol/L alla settimana 18 e alla settimana 48 nei pazienti trattati con

maralixibat. Al termine del periodo controllato verso placebo, è stata dimostrata una differenza della media dei minimi quadrati (ES) statisticamente significativa tra maralixibat e placebo in termini di variazione dei livelli di sBA dalla settimana 18 alla settimana 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$). La ripresa del trattamento con maralixibat nel gruppo placebo al termine del periodo di sospensione ha determinato una riduzione dei valori di sBA ai livelli osservati in precedenza con il trattamento con maralixibat (vedere Figura 1).

Figura 1: Variazione media (\pm ES) dal basale alla settimana 48 dei livelli di sBA; tutti i pazienti



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = errore standard; BL = basale

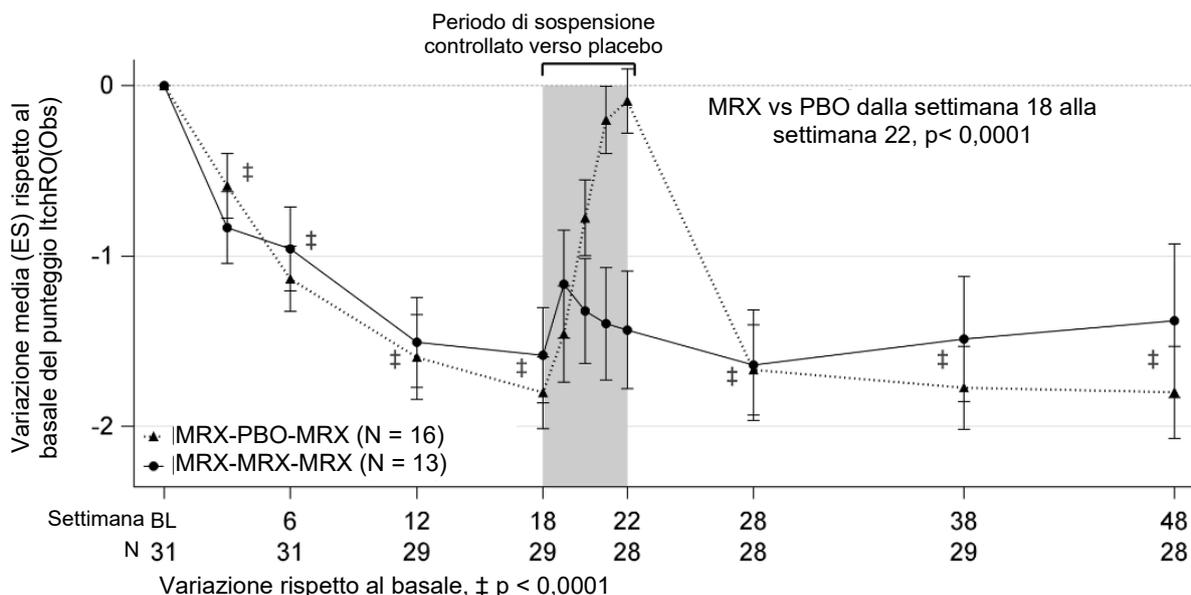
Prurito

La gravità del prurito è stata valutata nella popolazione complessiva dello studio ($n = 31$), misurata tramite il punteggio *Itch Reported Outcome Observer* (ItchRO[Obs]). Il punteggio ItchRO è una scala convalidata con valori compresi tra 0 e 4 (0 = assenza di prurito; 4 = prurito molto grave) che viene compilata dalla persona che si prende cura del paziente, e sulla quale variazioni $\geq 1,0$ si sono rivelate clinicamente significative. Sono state misurate le variazioni nella gravità del prurito tra i partecipanti trattati con maralixibat e quelli trattati con placebo nel corso del periodo di sospensione randomizzato nonché le variazioni dal basale alla settimana 18 e alla settimana 48. Il punteggio ItchRO(Obs) medio al basale era di 2,9.

I pazienti trattati con maralixibat hanno mostrato una variazione clinicamente significativa e riduzioni statisticamente significative del punteggio ItchRO(Obs) pari a -1,7 e -1,6 punti rispetto al basale, rispettivamente alla settimana 18 e alla settimana 48.

Nel corso del periodo di sospensione randomizzato e controllato verso placebo, i pazienti trattati con maralixibat hanno mantenuto la riduzione del prurito, mentre nei pazienti del gruppo placebo i punteggi del prurito sono tornati ai livelli basali. La differenza tra maralixibat e placebo della media dei minimi quadrati (ES) del prurito dalla settimana 18 alla settimana 22 (-1,5 [0,3]; IC 95 %: da -2,1 a -0,8; $p < 0,0001$; vedere Figura 2) è stata statisticamente significativa. Successivamente alla ripresa del trattamento con maralixibat, i pazienti del gruppo placebo hanno riacquisito un miglioramento del prurito alla settimana 28. I pazienti trattati con maralixibat hanno mostrato una riduzione del prurito mantenuta fino a 48 settimane.

Figure 2: Variazione media su base settimanale del punteggio ItchRO(Obs) di gravità del prurito al mattino, per gruppo di trattamento randomizzato, nel corso del tempo, dal basale alla settimana 48; tutti i pazienti



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = errore standard; BL = basale

Durante il trattamento con maralixibat sono stati osservati miglioramenti di vario grado del colesterolo e della gravità dello xantoma.

Il meccanismo d'azione di maralixibat per prevenire la ricaptazione degli acidi biliari dovrebbe essere simile in tutte le fasce di età. Le evidenze relative all'efficacia in pazienti di età inferiore a 12 mesi affetti da ALGS sono limitate. In uno studio in aperto a braccio singolo su 8 pazienti di età compresa tra 2 e 10 mesi affetti da ALGS, la variazione del prurito valutata mediante la Clinician Scratch Scale (dove 0=nessuno e 4=mutolazione cutanea, emorragia e cicatrizzazione evidenti) alla settimana 13 è stata pari a (DS; mediana; intervallo) -0,2 (1,91; -1,0; da -3,0 a 3,0) e quella degli sBA è stata pari a (DS; mediana; intervallo) -88,91 $\mu\text{mol/L}$ (113,348; -53,65; da -306,1 to 14,4). Due pazienti hanno presentato un miglioramento sia del prurito che degli sBA.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Livmarli in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nei pazienti affetti da ALGS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agencia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il bersaglio terapeutico di maralixibat si trova nel lume dell'intestino tenue. Per questo, non è necessario raggiungere livelli plasmatici riscontrabili di maralixibat, che non sono rilevanti ai fini della sua efficacia. Maralixibat presenta un assorbimento minimo, e le sue concentrazioni plasmatiche sono spesso al di sotto del limite di rilevazione (0,25 ng/mL) in seguito a somministrazione singola o multipla a livelli di dose terapeutici. La biodisponibilità assoluta stimata è < 1 %.

Effetto del cibo

L'assorbimento di maralixibat somministrato in condizioni di digiuno è relativamente maggiore, ma non è necessaria alcuna correzione della dose per gli effetti derivanti dal cibo. Maralixibat può essere assunto prima (fino a 30 minuti) o insieme a un pasto, la mattina (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

In vitro, maralixibat mostra un elevato legame (91 %) alle proteine plasmatiche umane.

In uno studio clinico ADME dopo somministrazione di [¹⁴C] maralixibat, la radioattività circolante è risultata inferiore al limite di rilevazione in tutti i momenti di osservazione. Non esiste evidenza di accumulo di maralixibat.

Biotrasformazione

Non sono stati rilevati metaboliti nel plasma. Inoltre, maralixibat subisce un metabolismo minimo nel tratto gastrointestinale.

Eliminazione

Maralixibat viene eliminato principalmente attraverso le feci sotto forma di composto inalterato. Lo 0,066 % della dose somministrata viene escreto nelle urine.

Popolazioni particolari

Non sono state osservate differenze clinicamente significative della farmacocinetica di maralixibat dovute all'età, al sesso o alla razza.

Compromissione epatica

Gli studi clinici su maralixibat hanno coinvolto anche pazienti affetti da ALGS con un certo grado di compromissione epatica. La maggior parte dei pazienti con ALGS presentava un certo grado di compromissione epatica, come da criteri NCI-ODWG, a causa della malattia. Se questa classificazione sia appropriata in un contesto di malattia colestatica e di ALGS per prevedere l'influenza sulla farmacocinetica (PK) del composto, tuttavia, non è ancora chiaro. L'assorbimento di maralixibat è minimo. I dati negli animali indicano che i livelli plasmatici estremamente ridotti sono dovuti al basso assorbimento, non a un effetto di primo passaggio epatico, e che i pazienti affetti da ALGS e con compromissione epatica secondo i criteri NCI-ODWG non presentavano incremento dei livelli plasmatici di maralixibat. La PK di maralixibat, tuttavia, non è stata studiata sistematicamente in pazienti classificati in base ai criteri di Child-Pugh (pazienti con cirrosi e segni di scompenso).

Compromissione renale

La farmacocinetica di maralixibat non è stata studiata in pazienti con compromissione renale, compresi quelli affetti da ESRD o in emodialisi. La compromissione renale, comunque, non dovrebbe influire sulla PK di maralixibat poiché l'esposizione sistemica è bassa, e l'escrezione urinaria assente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, farmacologia secondaria, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, fertilità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e tossicità negli animali giovani.

Potenziale cancerogeno

L'incidenza di adenoma e carcinoma bronchiolo-alveolare è risultata aumentata in seguito alla somministrazione di maralixibat per via orale in maschi di topo TgRasH2, a una dose di 25 mg/kg/die per 26 settimane. Tuttavia, l'incidenza di questi dati a livello polmonare rientrava nell'intervallo dei dati storici di controllo documentati per questo ceppo di topi, e la rilevanza di tali risultati per l'uomo non è nota. Uno studio di cancerogenicità nel ratto della durata di 2 anni è tuttora in corso.

Compromissione della fertilità

Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità in femmine di ratto trattate con un massimo di 2 000 mg/kg/die per via orale o in maschi di ratto trattati con un massimo di 750 mg/kg/die per via orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole (E1520)
Disodio edetato
Sucralosio
Aroma uva
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzato entro 100 giorni. Trascorso tale periodo, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto, insieme al suo contenuto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone ambrato da 30 mL, in PET, con adattatore premontato in LDPE e chiusura a prova di bambino in HDPE con sigillo, contenente 30 mL di soluzione orale.

Confezione:

Ogni confezione contiene un flacone da 30 mL, confezionato insieme a tre siringhe per somministrazione orale riutilizzabili (0,5 mL, 1 mL e 3 mL), graduate come riportato di seguito:

- siringa da 0,5 mL in polipropilene con stantuffo bianco: numeri per ogni incremento di 0,1 mL, tacche grandi per ogni incremento di 0,05 mL e tacche piccole per ogni incremento di 0,01 mL;
- siringa da 1 mL in polipropilene con stantuffo bianco: numeri per ogni incremento di 0,1 mL;
- siringa da 3 mL in polipropilene con stantuffo bianco: numeri per ogni incremento di 0,5 mL, e tacche per ogni incremento di 0,25 mL tra 0,5 mL e 3 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le siringhe per somministrazione orale possono essere sciacquate con acqua, lasciate asciugare all'aria e riutilizzate per 100 giorni.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1704/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di maralixibat nel trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre lo studio LEAP (MRX-311) secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati.	Annuale (all'interno dellarivalutazione annuale)
Per garantire un monitoraggio adeguato della sicurezza e dell'efficacia di maralixibat nel trattamento di pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di maralixibat.	Annuale (all'interno della rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale

maralixibat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene maralixibat cloruro, equivalente a 9,5 mg di maralixibat

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene propilene glicole (E1520). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

Un flacone da 30 mL

Tre siringhe per somministrazione orale (0,5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 100 giorni. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Eliminare dopo 100 giorni dalla prima apertura.

Data di prima apertura: __/__/__

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1704/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Livmarli

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale

maralixibat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene maralixibat cloruro, equivalente a 9,5 mg di maralixibat

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene propilene glicole. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

30 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 100 giorni. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Eliminare dopo 100 giorni dalla prima apertura.

Data di prima apertura: __/__/__

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1704/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale maralixibat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino prendiate questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Livmarli e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prendiate Livmarli
3. Come prendere Livmarli
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Livmarli
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Livmarli e a cosa serve

Cos'è Livmarli

Livmarli contiene il principio attivo maralixibat, che aiuta a eliminare alcune sostanze chiamate acidi biliari dal corpo.

Gli acidi biliari si trovano nel fluido digestivo chiamato bile, che viene prodotto dal fegato. Gli acidi biliari passano dal fegato all'intestino, per aiutare a digerire il cibo. Dopo aver contribuito alla digestione, tornano nuovamente nel fegato.

A cosa serve Livmarli

Livmarli è utilizzato per trattare il prurito colestatico in pazienti di età pari e superiore a 2 mesi con sindrome di Alagille (ALGS).

L'ALGS è una malattia genetica rara che può causare un accumulo di acidi biliari nel fegato, che viene detto colestasi. La colestasi può peggiorare con il tempo, e spesso causa prurito grave, depositi di grasso sotto la pelle (xantomi), scarsa crescita e sensazione di stanchezza.

Come funziona Livmarli (maralixibat)

Maralixibat agisce riducendo l'accumulo di acidi biliari nel fegato. Questo risultato viene ottenuto bloccando il ritorno degli acidi biliari nel fegato una volta che hanno svolto la loro azione nell'intestino. Ciò permette agli acidi biliari di fuoriuscire dal corpo nelle feci.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prendiate Livmarli

Non usi Livmarli

- se lei o il bambino siete allergici a maralixibat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Se la diarrea peggiora mentre sta prendendo Livmarli, si rivolga al medico. Se sviluppa diarrea, beva molti liquidi per evitare la disidratazione.

Durante l'assunzione di Livmarli può essere osservato un aumento dei valori degli enzimi epatici nei test di funzionalità del fegato. Prima che lei inizi a prendere Livmarli, il medico effettuerà i test di funzionalità del suo fegato per controllarne il buon funzionamento. Il medico effettuerà controlli regolari per monitorare la funzionalità del suo fegato.

Prima e durante il trattamento con Livmarli, il medico potrà sottoporla a esami del sangue per controllare l'INR (rapporto internazionale normalizzato, un esame di laboratorio per valutare il rischio di sanguinamento) e i livelli di alcune vitamine immagazzinate nel grasso corporeo (vitamina A, D, E, e K). Se i suoi livelli di vitamine sono bassi, il medico potrà consigliarle di prendere delle vitamine.

Alcune malattie, alcuni medicinali e alcuni interventi chirurgici possono alterare la velocità con cui il cibo attraversa l'intestino, e possono anche influenzare il modo in cui gli acidi biliari passano tra il fegato e l'intestino. Questo può influenzare l'attività di maralixibat. Si accerti che il medico sappia se ha avuto malattie, se assume medicinali o se ha subito interventi chirurgici.

Bambini

Livmarli non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 mesi. Questo perché non è ancora noto se sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Livmarli

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono inclusi i medicinali acquistati senza prescrizione medica e quelli a base di erbe.

Informi il medico se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Fluvastatina, rosuvastatina o simvastatina (medicinali usati per trattare i livelli elevati di colesterolo nel sangue)
- Midazolam (un medicinale usato per la sedazione o per indurre il sonno)
- Acido ursodesossicolico (un medicinale usato per trattare le malattie epatiche)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Se è in corso una gravidanza, è preferibile evitare l'uso di Livmarli.

Livmarli può essere usato durante l'allattamento. Non entra nel sangue e, pertanto, non dovrebbe passare nel latte. In ogni caso, segua sempre il consiglio del medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Livmarli non altera o altera molto lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Livmarli contiene propilene glicole e sodio

Questo medicinale contiene 364,5 mg di propilene glicole per mL equivalente a circa 10 µg/kg. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Livmarli

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quale dose prendere

- La dose di Livmarli che riceverà dipende dal suo peso corporeo. Il medico calcolerà la dose adatta a lei, le indicherà quanto medicinale prendere, e quale dimensione della siringa per somministrazione orale utilizzare.
- La dose raccomandata è 380 microgrammi di maralixibat per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno.
- La dose iniziale è 190 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno.
- Dopo una settimana, questa dose sarà aumentata a 380 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno. Il medico le dirà quando potrà aumentare la dose. Le indicherà anche quanto medicinale assumere, e quale dimensione della siringa utilizzare per la dose più elevata.

Come prendere questo medicinale

È possibile prendere Livmarli insieme a un pasto o a stomaco vuoto fino a 30 minuti prima di mangiare, la mattina.

Assuma o somministri la dose per bocca utilizzando la siringa per somministrazione orale; dopodiché, la deglutisca (vedere Figura M).

Non miscelare la soluzione orale con cibi o bevande.

Usi la tabella seguente per assicurarsi di utilizzare la siringa per somministrazione orale della dimensione corretta per la dose che le è stata prescritta.

Volume di dose prescritto (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)
0,1-0,5	0,5
0,6-1	1
1,25-3	3

Come prendere una dose del medicinale

Passaggio 1: prelevare la dose

- 1.1** Per aprire il flacone, tolga la chiusura a prova di bambino premendo con decisione verso il basso e ruotando verso sinistra (in senso antiorario) (vedere Figura A). Non getti la chiusura a prova di bambino, poiché dovrà rimetterla dopo che avrà prelevato la dose necessaria.

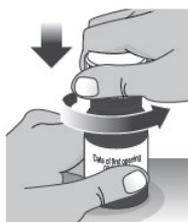


Figura A

1.2 Si assicuri di utilizzare la siringa per somministrazione orale della dimensione corretta per la dose che le è stata prescritta (vedere tabella precedente). Il medico le indicherà quale dimensione della siringa utilizzare.

- Se utilizza una nuova siringa per somministrazione orale, la estraiga dall'involucro (vedere Figura B). Getti l'involucro nei rifiuti domestici.
- Se riutilizza una siringa per somministrazione orale già utilizzata in precedenza, si assicuri che sia stata pulita, e che sia asciutta (vedere passaggio 2.4 per le istruzioni sulla pulizia).



Figura B

- Se la siringa per somministrazione orale ha un cappuccio, lo rimuova e lo getti nei rifiuti domestici (vedere Figura C).

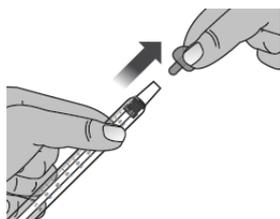


Figura C

La siringa ha delle tacche di dosaggio sul corpo. Un'estremità della siringa presenta una punta che viene inserita nel flacone del medicinale. L'altra estremità della siringa ha una flangia e uno stantuffo che vengono utilizzati per spingere il medicinale fuori dalla siringa per somministrarlo (vedere Figura D).

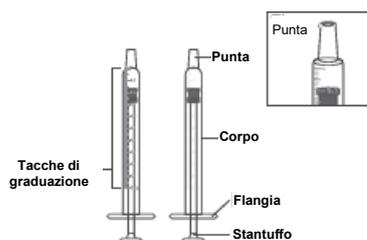


Figura D

1.3 Prema lo stantuffo fino in fondo per eliminare l'aria dalla siringa (vedere Figura E).

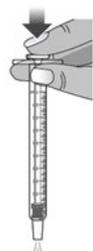


Figura E

- 1.4 Si assicuri di aver rimosso la chiusura dal flacone, e inserisca l'estremità della siringa nel flacone mantenendolo in verticale. La punta della siringa deve essere saldamente inserita nel foro sul flacone (vedere Figura F).

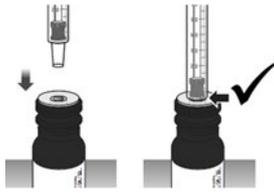


Figura F

- 1.5 Mantenendo la siringa inserita, capovolga il flacone (vedere Figura G).

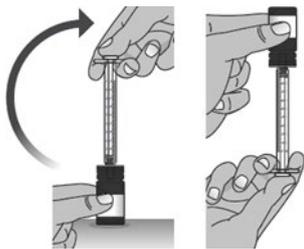


Figura G

- 1.6 Per prelevare una dose dal flacone, tiri indietro lentamente lo stantuffo fino a quando lo stantuffo sarà allineato con la tacca sul corpo della siringa corrispondente alla dose prescritta (vedere Figura H). Esistono due tipi di stantuffo che può ricevere insieme alla siringa: uno stantuffo a testa piatta o uno stantuffo a testa appuntita (vedere Figura I, al passaggio 1.6). Per sapere come allineare lo stantuffo alla dose prescritta, vedere Figura I. Nel caso di uno stantuffo a testa piatta, l'estremità piatta dello stantuffo deve essere allineata con la tacca sul corpo della siringa corrispondente alla dose prescritta (Figura I.a). Nel caso di uno stantuffo trasparente a testa appuntita, si assicuri che la parte piatta e larga sotto la punta sia allineata con la tacca corretta (Figura I.b.).

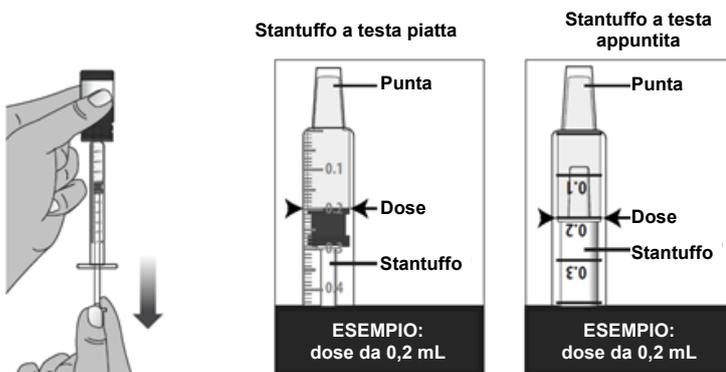


Figura H

Figura I.a.

Figura I.b.

- 1.7 Controlli la presenza di bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle d'aria:
- preme lo stantuffo per spingere le bolle d'aria nel flacone (vedere Figura J);
 - quindi prelevi nuovamente la dose prescritta, seguendo le istruzioni riportate al passaggio 1.6.



Figura J.a.

Figura J.b.

Controllare la presenza di bolle d'aria Premere lo stantuffo nella siringa per rimuovere le bolle d'aria

- 1.8 Dopo aver prelevato la dose corretta, senza bolle d'aria, lasci la siringa inserita nel flacone, e capovolga il flacone portando il lato destro verso l'alto (vedere Figura K).

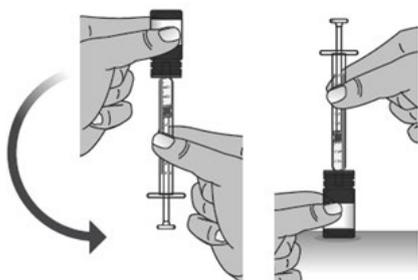


Figura K

- 1.9 Estragga delicatamente la siringa dal flacone (vedere Figura L), tenendo saldamente il flacone con una mano, e impugnando la siringa dal corpo con l'altra mano.
- Non preme lo stantuffo della siringa durante questo passaggio.

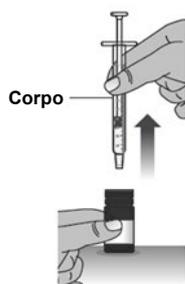


Figura L

Passaggio 2: somministrare la dose

Nota: lei o il bambino dovrete rimanere in posizione eretta durante la somministrazione della dose e, in seguito, per alcuni minuti.

- 2.1 Posizioni l'estremità della siringa per somministrazione orale contro l'interno della guancia (vedere Figura M).

Spinga delicatamente lo stantuffo fino a quando non sarà completamente premuto, per far defluire la soluzione orale nella bocca (vedere Figura N).

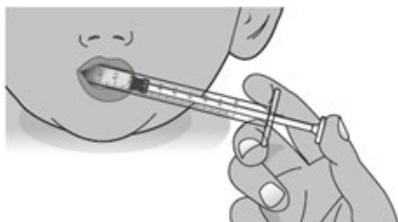


Figura M

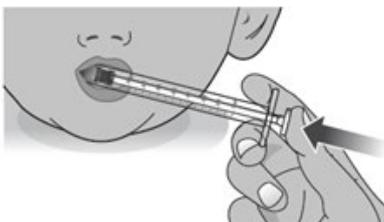


Figura N

- 2.2 Si assicuri di ingerire, o che il bambino ingerisca, la dose. Se non ha la certezza che sia stata ingerita la dose completa, non somministri un'altra dose. Attenda fino al momento della dose successiva.

- 2.3 **Per chiudere il flacone**, avviti nuovamente la chiusura a prova di bambino sul flacone, ruotando verso destra (in senso orario) (vedere Figura O).



Figura O

- 2.4 Estragga lo stantuffo dal corpo della siringa (vedere Figura P) e lo sciacqui con acqua dopo ogni utilizzo. Lasci asciugare lo stantuffo all'aria prima di riutilizzarlo.

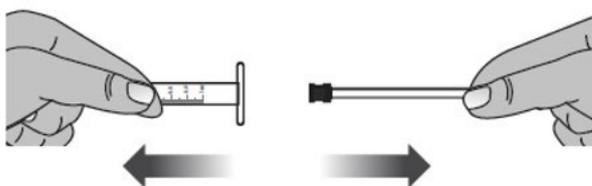


Figura P

- Le siringhe per somministrazione orale possono essere sciacquate con acqua, lasciate asciugare all'aria e riutilizzate per 100 giorni.

Se prende più Livmarli di quanto deve

Se prende più Livmarli di quanto deve, informi il medico.

Se dimentica di prendere Livmarli

- Se una dose viene dimenticata entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione di Livmarli, prenda la dose quanto prima, quindi prosegua l'assunzione come di consueto.
- Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata dimenticata, la dose deve essere saltata. Assuma la dose successiva all'orario consueto.

Se interrompe il trattamento con Livmarli

Non interrompa il trattamento con Livmarli senza averne prima parlato con il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore di stomaco (addominale)

Questi effetti indesiderati sono solitamente lievi o moderati, e possono migliorare durante il trattamento continuato con Livmarli.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Livmarli

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Una volta aperto il flacone, lo conservi a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzi il medicinale entro 100 giorni dall'apertura. Dopo 100 giorni, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto. Annoti la data di apertura sul flacone di Livmarli.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Livmarli

- Il principio attivo è maralixibat cloruro.
Ogni mL di soluzione contiene maralixibat cloruro, equivalente a 9,5 mg di maralixibat.
- Gli altri componenti sono propilene glicole (E1520) (vedere paragrafo 2 "Livmarli contiene propilene glicole"), disodio edetato (vedere paragrafo 2 "Livmarli contiene propilene glicole e sodio"), sucralosio, aroma uva, e acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Livmarli e contenuto della confezione

Livmarli è una soluzione orale limpida, da incolore a giallo pallido. È contenuta in un flacone ambrato da 30 mL, in plastica, con un adattatore pre-installato e una chiusura con sigillo a prova di bambino.

Nella confezione vengono fornite siringhe per somministrazione orale di tre diverse dimensioni (0,5 mL, 1 mL e 3 mL), compatibili con l'adattatore premontato e la capsula di chiusura riutilizzabile del flacone. Per assicurare una dose corretta di Livmarli, consulti la tabella riportata al paragrafo 3 ("Come prendere Livmarli") per selezionare la dimensione corretta della siringa per somministrazione orale.

Confezione

1 flacone da 30 mL e 3 siringhe per somministrazione orale (0,5 mL, 1 mL e 3 mL).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).