

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.

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.

Doze

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 toleranță slabă, poate fi 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 toleranță. Doza maximă zilnică recomandată la pacienții cu greutatea peste 70 kg este 3 ml (28,5 mg).

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

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	

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, dar poate fi administrată în decurs de 12 ore de la ora programată în mod obișnuit, trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se omite o doză cu mai mult de 12 ore, doza trebuie să rămână omisă și programul original de administrare trebuie reluat în ziua următoare.

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. Cu toate acestea, datorită concentrațiilor plasmatice minime și excreției renale neglijabile, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Maralixibatul nu a fost studiat suficient la pacienții cu insuficiență hepatică. Datorită absorbției minime, 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Livmarli la sugari cu vârsta sub 2 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

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.

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 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.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Maralixibatul acționează prin inhibarea transportorului de acizi biliari ileali (TAB1) și întreruperea circulației enterohepatice a acizilor biliari. Prin urmare, afecțiunile, medicamentele sau procedurile chirurgicale care afectează motilitatea gastrointestinală sau circulația enterohepatică a acizilor biliari au potențialul de a influența eficacitatea maralixibatului.

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.

În studiile clinice au fost observate cazuri de creșteri ale valorilor ALT la unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu maralixibat. Aceste creșteri au fost observate în absența creșterii valorii bilirubinei și au o semnificație clinică necunoscută. 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.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 364,5 mg propilenglicol (E1520) per fiecare ml de soluție orală. 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 ursodezoxicolic (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 dispoziția 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. Livmarli poate fi utilizat 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

Reacția adversă care survine cel mai frecvent, raportată la pacienții cu SALG cu vârsta peste 12 luni (N=86) cărora li s-a administrat maralixibat în studii clinice în decurs de 5 ani a fost diareea (36,0%), urmată de durerea abdominală (29,1%). La pacienții cu vârsta sub 12 luni (N=8), reacțiile adverse cele mai frecvente au fost de asemenea diareea și durerea abdominală, similar copiilor mai în vârstă cu SALG. În cadrul programului SALG, niciuna dintre aceste reacții adverse, diaree sau durere abdominală, nu a fost gravă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al maralixibatului se bazează pe o analiză cumulată a datelor provenite dintr-o revizuire a 5 studii clinice efectuate la pacienți cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani (mediana: 5 ani) cu SALG (N = 86). Durata mediană a expunerii a fost 2,5 ani (interval: de la 1 zi la 5,5 ani). Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse raportate din această analiză cumulată.

Reacțiile adverse la pacienții cărora li s-a administrat maralixibat pentru SALG 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 2: Reacții adverse raportate la pacienții cu SALG

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
		Durere abdominală

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toate evenimentele de diaree raportate au fost ușoare până la moderate ca severitate; la 1 pacient a fost raportată o reacție adversă severă de durere abdominală. În majoritatea cazurilor, diareea și durerea abdominală au debutat în prima lună de tratament. Durata mediană a diareii și a durerii abdominale a fost 2 zile, respectiv 1 zi. În ceea ce privește incidența diareii, 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%), ceea ce a dus la ameliorarea sau remisia reacțiilor adverse. Niciun pacient nu a oprit administrarea Livmarli din cauza acestor reacții adverse.

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).

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.

În caz de supradozaj, trebuie luate măsurile de susținere de ordin general, iar pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea semnelor și simptomelor de reacții adverse (vezi pct. 4.8).

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 și siguranță clinică

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 ursodezoxicolic). 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.

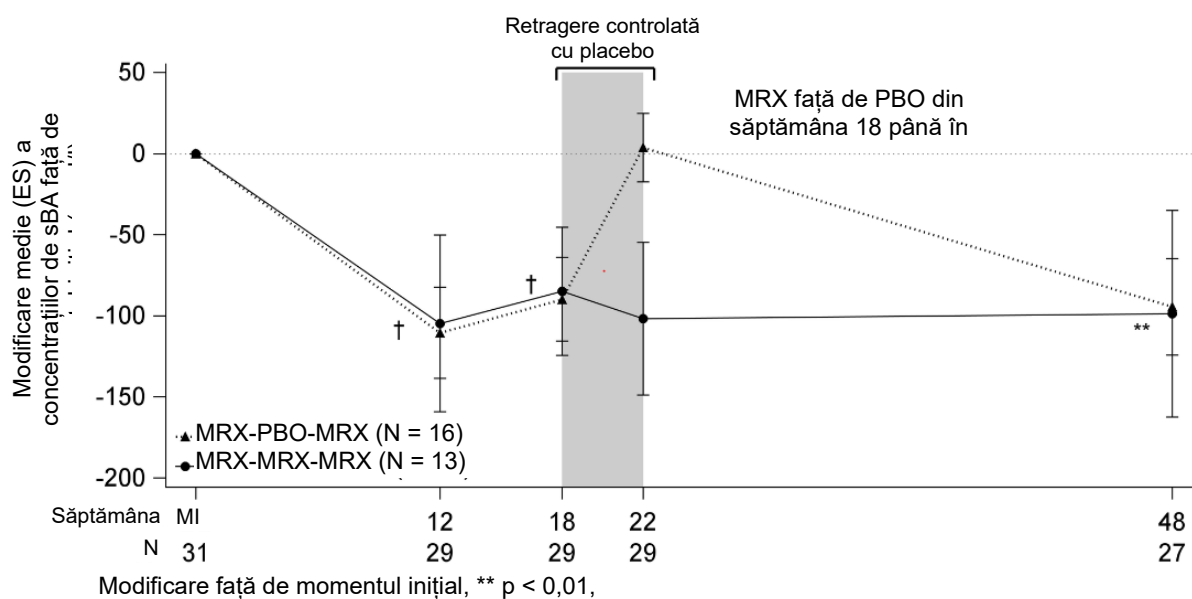
După o perioadă inițială de creștere a dozei, cu durata de 5 săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament în regim deschis cu maralixibat 380 μg/kg o dată pe zi timp de 13 săptămâni; la 2 pacienți tratamentul a fost oprit în timpul acestei prime perioade de tratament preliminar în regim deschis, 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 unui program de creștere a dozei similar programului inițial 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 (sBA) 280 (213) μmol/l, aspartataminotransferaza (AST) 158 (68) U/l, alaninaminotransferaza (ALT) 179 (112) U/l, gama-glutamyltransferaza (GGT) 498 (399) U/l și bilirubina totală (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Acizi biliari serici (sBA)

S-a observat o reducere medie semnificativă din punct de vedere statistic (AS) a valorii sBA 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 sBA din săptămâna 18 până în săptămâna 22 (-114 [48,0] μmol/l; p = 0,025). În momentul în care grupul cu placebo a reluat tratamentul cu maralixibat la finalul perioadei de retragere, valorile sBA s-au redus la cele observate anterior în timpul tratamentului cu maralixibat (vezi Figura 1).

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



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

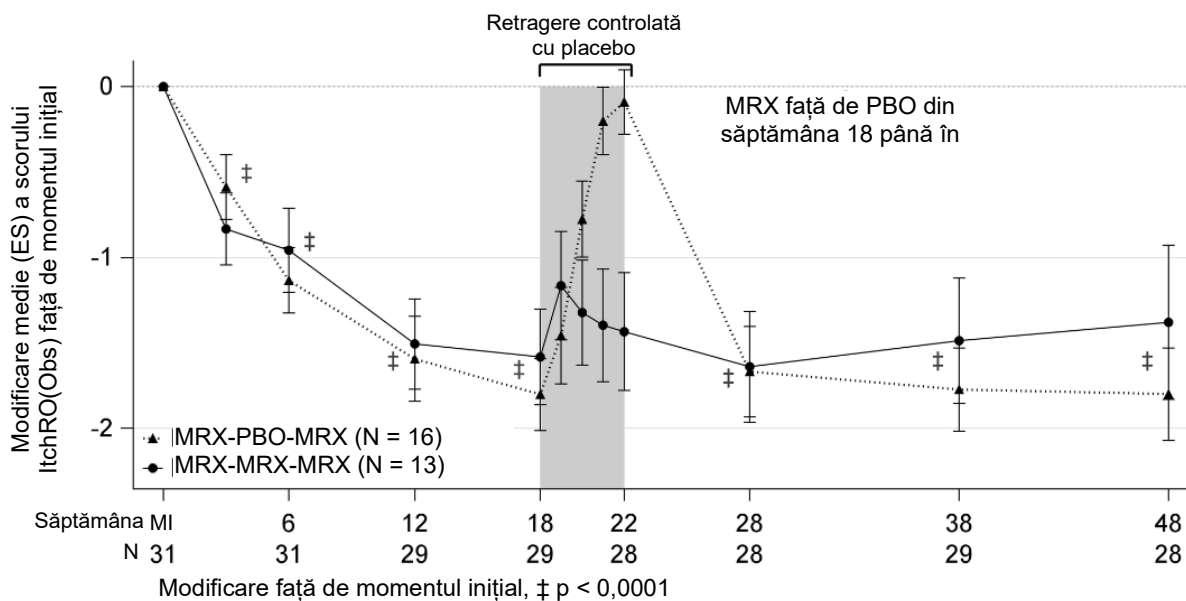
Prurit

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]; ÎI 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 îmbunătățiri 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=mutilare 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 sBA 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 sBA.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Livmarli la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți la pacienții cu SALG (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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*, însă nu este necesară ajustarea dozei pentru efectele alimentelor. Maralixibatul poate fi administrat dimineața, înainte de masă (cu până la 30 minute) sau în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Distributie

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 repererele 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 cu un oarecare nivel de insuficiență hepatică. Majoritatea pacienților cu SALG 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 și în SALG pentru a anticipa influența asupra farmacocineticii compusului. Maralixibatul prezintă o absorbție minimă, iar datele la animale arată că concentrațiile plasmatiche foarte scăzute sunt determinate de nivelul redus de absorbție și nu reprezintă un efect al primului pasaj hepatic, iar concentrațiile plasmatiche de maralixibat nu au fost crescute la pacienții cu SALG 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, fertilitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării și toxicitatea asupra animalelor tinere.

Potențial carcinogen

Au existat incidențe mai crescute ale adenomului și carcinomului bronhoalveolar după administrarea orală de maralixibat la șoareci TgRasH2 de sex masculin în doze de 25 mg/kg și zi timp de

26 săptămâni, însă incidența acestor constatări la nivel pulmonar a rămas în intervalul documentat al datelor istorice de control pentru rasa de șoarece, iar relevanța acestor constatări la om nu este cunoscută. Este încă în desfășurare un studiu de carcinogenitate la șobolan, cu durata de 2 ani.

Afectare a fertilității

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la femelele de șobolan tratate oral cu doze de până la 2 000 mg/kg și zi sau la masculii de șobolan tratați orali cu doze de până la 750 mg/kg și zi.

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 100 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 PEÎD cu căptușeală 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 100 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:

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 (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) 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).

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), DAPP trebuie să efectueze studiul LEAP (MRX-311) 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), 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(SUBSTANȚELOR) 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(CĂILE) 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(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 100 zile. A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se arunca după 100 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(ELE) 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(SUBSTANȚELOR) 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(CĂILE) 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(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 100 zile. A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se arunca după 100 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(ELE) 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. 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).

SALG este o boală genetică rară care poate duce la o acumulare de acizi biliari în ficat. Aceasta se numește colestază. Colestaza se poate agrava în timp și adesea cauzează 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 (enumerare la pct. 6).

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.

Copii

Livmarli nu este recomandat la copii cu vârsta sub 2 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 ursodezoxicolic (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 poate fi utilizat dacă alăptați. Acesta 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. Acesta este echivalent cu aproximativ 10 μg/kg.

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.
- 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.

Administrarea acestui medicament

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

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

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.

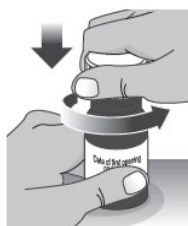


Figura A

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).

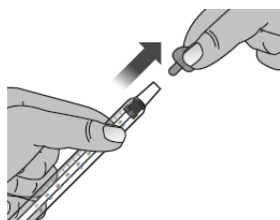


Figura C

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).

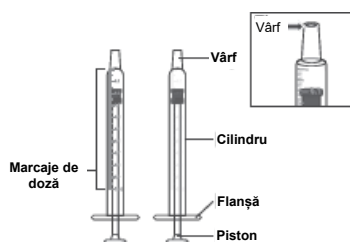


Figura D

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

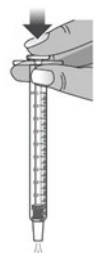


Figura E

- 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).

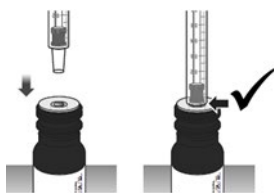


Figura F

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

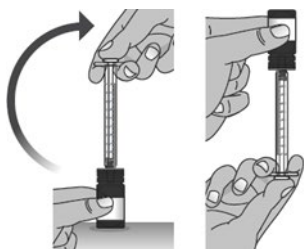


Figura G

- 1.6 Pentru a extrage o doză din flacon, retraceți 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.).

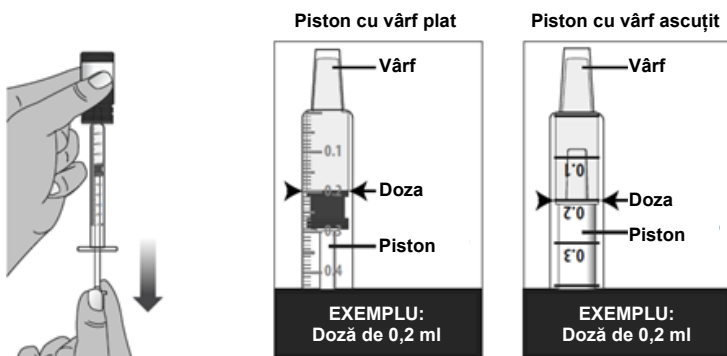


Figura H

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.

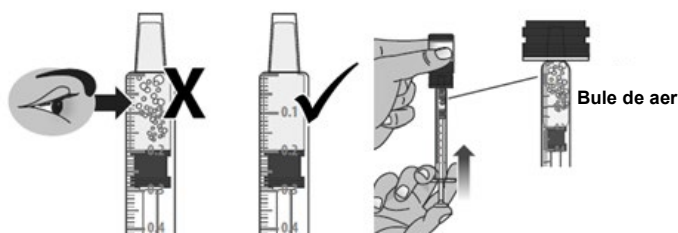


Figura J.a.

Figura J.b.

Verificați dacă există bule de aer 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).

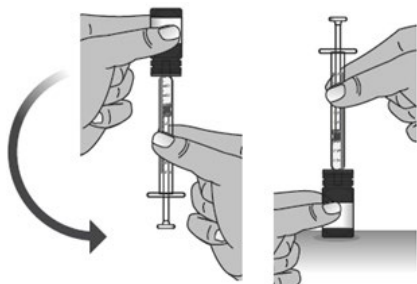


Figura K

- 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.

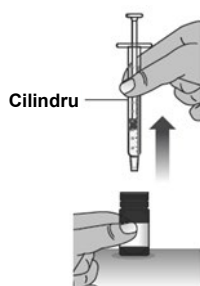


Figura L

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).

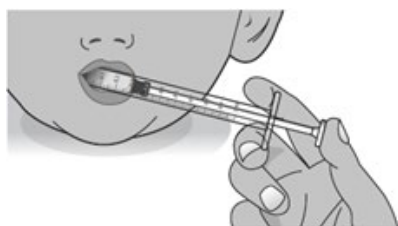


Figura M



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.

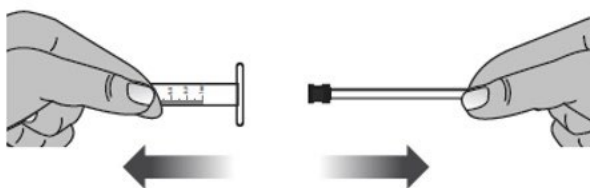


Figura P

- Seringile pentru administrare orală pot fi clătite cu apă, uscate la aer și reutilizate timp de 100 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 o doză în decurs de 12 ore de la ora la care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați (ia) Livmarli în mod obișnuit, administrați-o cât mai curând posibil. Apoi continuați administrarea ca de obicei.
- Dacă se omite o doză cu mai mult de 12 ore, doza omisă nu trebuie administrată. 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)

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate 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 100 zile de la deschidere. După 100 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 clorură de maralixibat.
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”), 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.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
CONDIȚII EXCEPȚIONALE, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.