

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Livmarli 9,5 mg/mL solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution contient l'équivalent de 9,5 mg de maralixibat sous la forme de chlorure de maralixibat.

Excipient à effet notoire :

Chaque millilitre de solution buvable contient 364,5 mg de propylène glycol (E 1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Liquide limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Livmarli est indiqué pour le traitement :

- du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille à partir de l'âge de 2 mois,
- de la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Livmarli doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies hépatiques cholestatiques.

Syndrome d'Alagille

La dose cible recommandée est de 380 microgrammes/kg une fois par jour. La dose initiale est de 190 microgrammes/kg une fois par jour et la dose devra être augmentée à 380 microgrammes/kg une fois par jour au bout d'une semaine. Le tableau 1 présente les doses à administrer (en mL de solution) en fonction du poids. Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose de 380 microgrammes/kg/jour à 190 microgrammes/kg/jour ou une interruption du traitement devront être envisagées. Une nouvelle augmentation de dose peut être envisagée en fonction de la tolérance. La dose quotidienne maximale recommandée en volume pour les patients pesant plus de 70 kg est de 3 mL (28,5 mg).

Tableau 1 : Volume de solution à administrer selon le poids du patient dans le syndrome d'Alagille

| Poids du patient (kg) | Jours 1 à 7 (190 microgrammes/kg une fois par jour) | | À partir du jour 8 (380 microgrammes/kg une fois par jour) | |
|------------------------------|--|---|---|---|
| | Volume à administrer une fois par jour (mL) | Taille de seringue pour administration orale (mL) | Volume à administrer une fois par jour (mL) | Taille de seringue pour administration 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 | 3 |
| 70 ou plus | 1,5 | | 3 | |

Cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC)

La dose initiale est de 285 microgrammes/kg une fois par jour (1×/j) et elle peut être augmentée après 1 à 2 semaines à 285 microgrammes/kg deux fois par jour (2×/j, matin et soir). Après 1 à 2 semaines, la dose peut être encore augmentée à 570 microgrammes/kg deux fois par jour si cliniquement justifié et si le traitement est bien toléré. Le tableau 2 présente les doses à administrer (en mL de solution) en fonction du poids. Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose ou une interruption du traitement devront être envisagées. Une nouvelle augmentation de dose peut être envisagée si le traitement est suffisamment toléré. La dose quotidienne maximale recommandée pour les patients pesant plus de 50 kg est un volume de 6 mL (57 mg).

Tableau 2 : Volume de solution à administrer selon le poids du patient dans la PFIC

| Poids du patient (kg) | 285 microgrammes/kg | | 570 microgrammes/kg | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Volume à administrer 1×/j ou 2×/j (mL) | Taille du dispensateur de dose (mL) | Volume à administrer 2×/j (mL) | Taille du dispensateur de dose (mL) |
| 3 | 0,1 | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| 4 | 0,1 | | 0,25 | |
| 5 | 0,15 | | 0,3 | |
| 6 à 7 | 0,2 | | 0,4 | 1 |
| 8 à 9 | 0,25 | | 0,5 | |
| 10 à 12 | 0,35 | | 0,6 | |
| 13 à 15 | 0,4 | | 0,8 | |
| 16 à 19 | 0,5 | | 1 | |
| 20 à 24 | 0,6 | 1 | 1,25 | 3 |
| 25 à 29 | 0,8 | | 1,5 | |
| 30 à 34 | 0,9 | | 2 | |

| Poids du patient (kg) | 285 microgrammes/kg | | 570 microgrammes/kg | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Volume à administrer 1×/j ou 2×/j (mL) | Taille du dispensateur de dose (mL) | Volume à administrer 2×/j (mL) | Taille du dispensateur de dose (mL) |
| 35 à 39 | 1,25 | 3 | 2,25 | |
| 40 à 49 | 1,25 | | 2,75 | |
| 50 à 59 | 1,5 | | 3 | |
| 60 à 69 | 2 | | 3 | |
| 70 à 79 | 2,25 | | 3 | |
| 80 ou plus | 2,5 | | 3 | |

Le recours à un autre traitement devra être envisagé si la réponse clinique adéquate n'est pas obtenue chez le patient après 3 mois de traitement quotidien continu par le maralixibat.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli, il conviendra de renoncer à la dose oubliée et de poursuivre le traitement normalement au moment prévu pour la prise suivante.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le maralixibat n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Les concentrations plasmatiques du maralixibat sont minimes et son excrétion rénale est négligeable (voir rubrique 5.2).

Syndrome d'Alagille : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

PFIC : en raison de la présence de propylène glycol, la dose maximale recommandée de Livmarli chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 60 mL/min) est de 285 microgrammes/kg deux fois par jour. Livmarli ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PFIC et d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min ; voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Le maralixibat n'a pas été suffisamment étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Syndrome d'Alagille : compte tenu de l'absorption minime du maralixibat, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance est toutefois conseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique terminale ou en cas de décompensation hépatique.

PFIC : en raison de la présence de propylène glycol, la dose maximale recommandée de Livmarli chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée est de 285 microgrammes/kg deux fois par jour. Livmarli ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PFIC et d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Livmarli chez les enfants atteints du syndrome d'Alagille âgés de moins de 2 mois et chez les enfants atteints de PFIC âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour ces groupes d'âge.

Syndrome d'Alagille (≥ 2 mois) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

PFIC (≥ 3 mois) : en raison de la présence de propylène glycol, la dose maximale recommandée de Livmarli chez les patients atteints de PFIC âgés de moins de 5 ans est de 285 microgrammes/kg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Il convient de prêter une attention particulière au calcul précis de la dose de Livmarli et de communiquer clairement les instructions posologiques aux aidants et aux patients afin de limiter le risque d'erreur de dosage et de surdosage.

Mode d'administration

Livmarli doit être administré par voie orale par un aidant ou par le patient à l'aide d'une seringue pour administration orale, avant un repas (au plus dans les 30 minutes précédentes) ou au cours d'un repas, le matin en cas d'administration une fois par jour, ou le matin et le soir en cas d'administration deux fois par jour.

L'utilisation de la solution buvable de Livmarli mélangée directement à un aliment ou une boisson avant administration n'a pas été étudiée et doit être évitée.

Des seringues pour administration orale de trois tailles (0,5 mL, 1 mL et 3 mL) sont fournies avec chaque flacon de Livmarli. Les tableaux 1 et 2 indiquent la taille de seringue pour administration orale adaptée en fonction du poids du patient.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère chez les patients atteints de PFIC, en raison du risque potentiel de toxicité liée au propylène glycol utilisé comme excipient (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le maralixibat agit en inhibant le transporteur iléal des acides biliaires (IBAT, *ileal bile acid transporter*) et en interférant avec le cycle entéro-hépatique des acides biliaires. Par conséquent, les affections, les médicaments ou les interventions chirurgicales altérant la motilité gastro-intestinale ou le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, y compris le transport des sels biliaires vers les canalicules biliaires, sont susceptibles de réduire l'efficacité du maralixibat.

De ce fait, les patients atteints de PFIC2 chez lesquels la protéine BSEP (pompe d'export des sels biliaires) est totalement absente ou dysfonctionnelle (c.-à-d. les patients atteints du sous-type BSEP3 de la PFIC2) ne devraient pas répondre au maralixibat.

La diarrhée a été décrite comme un effet indésirable très fréquent lors de la prise de maralixibat (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut conduire à une déshydratation. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière au cours des épisodes de diarrhée afin d'assurer une hydratation suffisante.

Les patients présentant une diarrhée chronique nécessitant une réhydratation intraveineuse ou une intervention nutritionnelle n'ont pas été étudiés dans le cadre des essais cliniques.

Une augmentation des ALAT et ASAT a été observée chez certains patients traités par le maralixibat (rubrique 4.8). Le bilan hépatique des patients devra être surveillé avant et pendant le traitement par le maralixibat.

Il est recommandé de mesurer les taux de vitamines liposolubles (VLS) (vitamines A, D, E) et le rapport normalisé international (INR) chez tous les patients, avant d'instaurer le traitement par Livmarli, et de les surveiller conformément aux pratiques cliniques usuelles. Si un déficit en VLS est diagnostiqué, un traitement de complémentation devra être prescrit.

Chez les patients atteints de PFIC dont la capacité à métaboliser et/ou éliminer le propylène glycol est altérée (par exemple, ceux atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale et les patients âgés de moins de 5 ans), le risque de toxicité du propylène glycol est accru lorsque des doses élevées de Livmarli sont administrées. Une réduction de la dose de Livmarli est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4 sous « Propylène glycol et risque potentiel de toxicité ») ; les patients

atteints de PFIC et présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale sévère ne doivent pas être traités par Livmarli (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire :

Propylène glycol et risque potentiel de toxicité

Ce médicament contient 364,5 mg de propylène glycol (E 1520) par mL de solution buvable.

Syndrome d'Alagille : en cas d'administration de Livmarli à la dose de 380 microgrammes/kg une fois par jour, l'exposition au propylène glycol pourra atteindre jusqu'à 17 mg/kg/jour.

PFIC : en cas d'administration de Livmarli à la dose de 285 microgrammes/kg deux fois par jour, l'exposition au propylène glycol pourra atteindre jusqu'à 26 mg/kg/jour et à la dose de 570 microgrammes/kg de Livmarli deux fois par jour, l'exposition au propylène glycol pourra atteindre jusqu'à 50 mg/kg/jour.

La quantité totale de propylène glycol contenue dans tous les médicaments et les compléments alimentaires, y compris dans la solution buvable de Livmarli, doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque potentiel de toxicité liée au propylène glycol, en particulier chez les patients ayant une capacité limitée à métaboliser ou excréter le propylène glycol (par exemple, les patients âgés de moins de 5 ans ou ceux dont la fonction rénale ou hépatique est altérée) (voir rubriques 4.2 et 4.3). L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut augmenter le risque de toxicité liée au propylène glycol.

Les effets indésirables liés à la toxicité potentielle du propylène glycol incluent par exemple : hyperosmolalité (avec ou sans acidose lactique), dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), insuffisance rénale aiguë, cardiotoxicité (arythmie, hypotension) ; troubles du système nerveux central (dépression, coma, convulsions), dépression respiratoire, dyspnée ; dysfonction hépatique, réaction hémolytique (hémolyse intravasculaire) et hémoglobinurie ; ou dysfonctionnement organique multisystémique. Les signes et symptômes d'une possible toxicité du propylène glycol devront être surveillés chez les patients.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le maralixibat est un inhibiteur de l'OATP2B1, d'après les études *in vitro*. Une diminution de l'absorption orale des substrats de l'OATP2B1 (fluvastatine ou rosuvastatine, par exemple) due à l'inhibition de l'OATP2B1 dans le tube digestif ne peut être exclue. Une surveillance des effets des substrats de l'OATP2B1 devra être envisagée, si nécessaire.

Le maralixibat est également un inhibiteur du CYP3A4, d'après les études *in vitro*. Par conséquent, une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (midazolam, simvastatine, par exemple) ne peut être exclue et la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de telles substances.

Le maralixibat est un inhibiteur de l'absorption des acides biliaires, mais les interactions potentielles avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) bilaire n'ont pas été pleinement évaluées.

L'absorption du maralixibat est minime, sa métabolisation n'est pas significative et il n'est pas un substrat des transporteurs de substances actives ; par conséquent, aucun effet des autres médicaments concomitants sur l'élimination du maralixibat n'a été identifié.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur du maralixibat sur les autres enzymes du cytochrome P450 n'a été mis en évidence chez les patients ; par conséquent, le maralixibat ne devrait pas affecter l'élimination des médicaments concomitants par le biais de ces mécanismes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du maralixibat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur le fœtus pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique au maralixibat est négligeable. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Livmarli pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allait au maralixibat est négligeable. En raison de la présence de propylène glycol, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Livmarli au cours de l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets du maralixibat sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité ou la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Livmarli n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Plus de 280 patients atteints de maladies hépatiques cholestatiques et âgés de 1 mois à 24 ans ont été traités par le maralixibat au cours d'études cliniques en aveugle et en ouvert, dont 94 patients atteints du syndrome d'Alagille traités sur une période allant jusqu'à 5 ans et 134 patients atteints de PFIC traités sur une période allant jusqu'à 7 ans.

Le profil de sécurité du maralixibat est cohérent dans les différentes indications et les différents groupes d'âge. L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et âgés de plus de 12 mois est la diarrhée (36,0 %), suivie par les douleurs abdominales (29,1 %). Chez les patients atteints de PFIC et âgés de plus de 12 mois, les effets indésirables les plus fréquents ont été également la diarrhée (27,7 %) et les douleurs abdominales (6,4 %). L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et âgés de moins de 12 mois est la diarrhée (20,0 %). La diarrhée (23,5 %) était également l'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients atteints de PFIC et âgés de moins de 12 mois.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Pour le syndrome d'Alagille, le profil de sécurité du maralixibat a été établi sur la base de l'analyse groupée des données issues de 5 études cliniques menées chez des patients (n = 86) âgés de 1 à 17 ans (âge médian : 5 ans). La durée d'exposition médiane était de 2,5 ans (intervalle : 1 jour à 5,5 ans). Pour la PFIC, le profil de sécurité est principalement basé sur l'analyse des données comparées au placebo, en double aveugle, issues de l'étude pivot sur la PFIC et de l'étude d'extension en ouvert

(n = 93, dont 88 patients traités par le maralixibat à la dose recommandée). Les patients traités par le maralixibat étaient âgés de 1 à 17 ans (âge médian : 4 ans). La durée d'exposition médiane était de 83,5 semaines (intervalle : 1,7 à 177,1 semaines). Des données supplémentaires concernant la sécurité à long terme à une plus faible dose de maralixibat (\geq 266 microgrammes/kg/jour) ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2 (LUM001-501) et d'une étude de suivi à long terme en ouvert (MRX-800 ; durée d'exposition totale allant jusqu'à 7 ans).

Dans le groupe d'âge des patients âgés de moins de 1 an, 17 patients atteints du syndrome d'Alagille et 10 patients atteints de PFIC ont été traités par le maralixibat aux doses recommandées (voir rubrique 5.1).

Le tableau 3 présente les effets indésirables rapportés d'après ces analyses.

Les effets indésirables survenus chez les patients traités par le maralixibat sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100), rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et de PFIC

| Classe de système d'organe | Fréquence | Effets indésirables |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée |
| | | Douleurs abdominales |
| Affections hépatobiliaries | Fréquent | ALAT et ASAT augmentées |

Description de certains effets indésirables

Tous les cas de diarrhée signalés ont été de sévérité légère à modérée ; un épisode sévère de douleurs abdominales a été rapporté chez 1 patient atteint du syndrome d'Alagille. Aucun des épisodes de diarrhée ou de douleurs abdominales n'a été grave. Dans la majorité des cas, la diarrhée et les douleurs abdominales sont apparues au cours du premier mois de traitement. Pour le syndrome d'Alagille comme pour la PFIC, la durée médiane des épisodes de diarrhée et de douleurs abdominales a été inférieure à 1 semaine. Aucune relation dose-effet n'a été observée s'agissant de la diarrhée ou des douleurs abdominales. Une suspension du traitement ou une réduction de la dose en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux a eu lieu chez 4 patients atteints du syndrome d'Alagille (4,7 %) et chez 3 patients atteints de PFIC (6,4 %), et elles ont conduit à une amélioration ou une résolution des effets indésirables. Un patient atteint de PFIC (2,1 %) ayant présenté une diarrhée légère a arrêté le traitement ; en revanche, aucun patient n'a arrêté le traitement par Livmarli en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Si la diarrhée et/ou les douleurs abdominales persistent et qu'aucune autre étiologie n'est identifiée, une réduction de la dose ou une suspension du traitement devront être envisagées. La déshydratation doit être surveillée et rapidement traitée, le cas échéant. Si l'administration de Livmarli est suspendue, le traitement peut être redémarré à la dose tolérée une fois que la diarrhée ou les douleurs abdominales se sont améliorées (voir rubrique 4.2).

Les augmentations des ALAT et ASAT, accompagnées pour certaines d'une augmentation de la bilirubine, ont été le plus souvent transitoires et d'intensité légère ou modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'absorption du maralixibat au niveau du tube digestif est minime et le surdosage ne devrait pas aboutir à des concentrations plasmatiques élevées de la substance active. Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg, soit environ 18 fois la dose recommandée, ont été administrées à des volontaires sains adultes, sans conséquences délétères.

Livmarli contient du propylène glycol ; le surdosage du médicament pourrait conduire à un surdosage en propylène glycol (voir rubrique 4.4).

En cas de surdosage, il conviendra de surveiller les signes ou symptômes de toxicité du propylène glycol chez le patient (voir rubrique 4.4) et de mettre en place une prise en charge adaptée. En cas de surdosage, le propylène glycol peut être éliminé de l'organisme par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : traitement de la bile et du foie, autres médicaments pour le traitement de la bile, Code ATC : A05AX04

Mécanisme d'action

Le maralixibat est un inhibiteur sélectif, puissant et réversible du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT), faisant l'objet d'une absorption minime.

Le maralixibat agit localement, dans la section distale de l'iléon, en réduisant la recapture des acides biliaires et en augmentant la clairance des acides biliaires par le biais du côlon, diminuant ainsi la concentration des acides biliaires dans le sérum.

Efficacité clinique dans le syndrome d'Alagille

L'efficacité du maralixibat chez les patients atteints du syndrome d'Alagille a été évaluée dans une étude de 48 semaines comprenant une période d'introduction de la substance active en ouvert sur 18 semaines, une période de retrait de traitement randomisé en double aveugle sur 4 semaines et une période d'extension en ouvert à long terme.

Trente-et-un (31) patients atteints du syndrome d'Alagille et présentant une cholestase et un prurit ont été inclus, parmi lesquels 90,3 % recevaient au moins un médicament pour le traitement du prurit lors de leur entrée dans l'étude (traitement par la rifampicine et par l'acide ursodésoxycholique chez 74,2 % et 80,6 % des patients, respectivement). L'utilisation concomitante de ces médicaments était autorisée pendant l'étude, mais les ajustements posologiques étaient interdits au cours des 22 premières semaines. Tous les patients présentaient un syndrome d'Alagille dû à la mutation JAGGED1.

Les critères d'exclusion comprenaient l'interruption chirurgicale du cycle entéro-hépatique, les antécédents ou la présence actuelle de toute affection connue pour interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excration des médicaments, y compris le métabolisme des sels biliaires dans l'intestin, et la diarrhée chronique nécessitant une réhydratation intraveineuse ou une intervention nutritionnelle.

Après une période initiale d'escalade de dose de 5 semaines, les patients ont reçu un traitement en ouvert par le maralixibat à la dose de 380 microgrammes/kg une fois par jour pendant 13 semaines ; deux patients ont arrêté le traitement au cours de ces 18 premières semaines d'introduction du traitement en ouvert. Les 29 patients ayant terminé la phase d'introduction en ouvert ont ensuite été randomisés en vue de poursuivre le traitement par le maralixibat ou de recevoir le placebo correspondant (n = 16 pour le placebo, n = 13 pour le maralixibat) pendant les 4 semaines de la

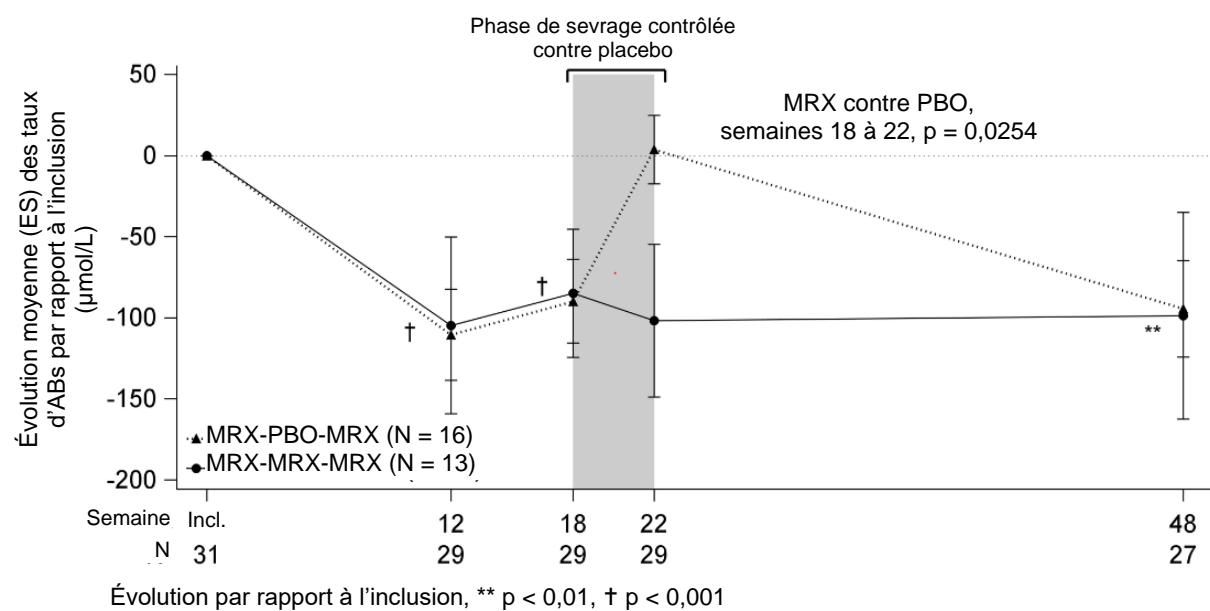
période de retrait de traitement randomisé en double aveugle (semaines 19-22). Ces 29 patients sont tous allés au terme de la période de retrait de traitement randomisé en aveugle ; tous les patients ont ensuite reçu le maralixibat en ouvert à la dose de 380 microgrammes/kg une fois par jour jusqu'à la semaine 48. Pour les patients qui recevaient précédemment le placebo, une escalade de dose a alors été réalisée suivant le même schéma que lors de la période initiale.

L'âge médian des patients randomisés était de 5 ans (interval : 1 à 15 ans) et 66 % étaient de sexe masculin. À l'inclusion, les valeurs moyennes (écart type [ET]) des paramètres du bilan hépatique étaient les suivantes : taux d'acides biliaires sériques (ABs) 280 (213) $\mu\text{mol/L}$, aspartate aminotransférase (ASAT) 158 (68) U/L, alanine aminotransférase (ALAT) 179 (112) U/L, gamma glutamyl-transférase (GGT) 498 (399) U/L et bilirubine totale (BT) 5,6 (5,4) mg/dL.

Taux d'acides biliaires sériques (ABs)

Par rapport à l'inclusion, une réduction moyenne (ET) statistiquement significative du taux d'ABs a été observée, à hauteur de 88 (120) et 96 (166,6) $\mu\text{mol/L}$ respectivement aux semaines 18 et 48, lorsque les patients recevaient le maralixibat. À l'issue de la période contrôlée contre placebo, une différence statistiquement significative de moyenne des moindres carrés (ES) a été mise en évidence entre les groupes maralixibat et placebo s'agissant de l'évolution du taux d'ABs entre la semaine 18 et la semaine 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$). Lorsque le groupe placebo a repris le traitement par le maralixibat, à l'issue de la période de retrait de traitement, les taux d'ABs sont redescendus au niveau précédemment observé sous traitement par le maralixibat (voir la figure 1).

Figure 1 : Évolution moyenne (\pm ES) du taux d'ABs sur 48 semaines par rapport à l'inclusion, chez l'ensemble des patients



MRX = maralixibat ; PBO = placebo ; ES = erreur standard ; Incl. = inclusion

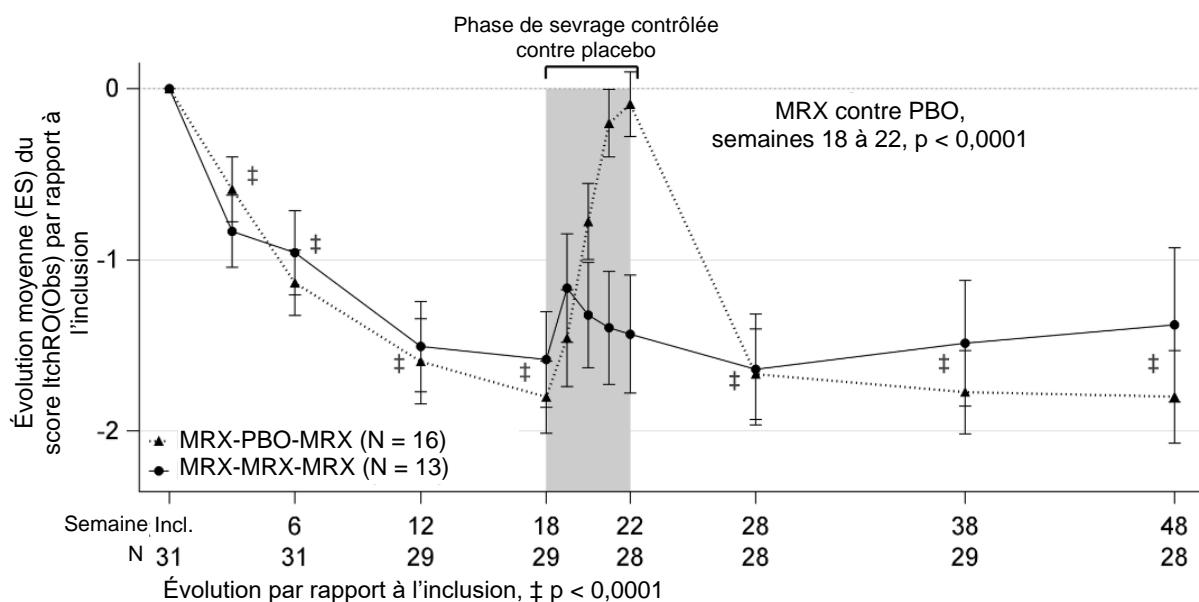
Prurit

La sévérité du prurit a été évaluée au sein de la population globale ($n = 31$) et mesurée d'après le score ItchRO(Obs) (*Itch Reported Outcome Observer*). Le score ItchRO est établi par les aidants sur une échelle validée allant de 0 à 4 (0 = aucun ; 4 = très sévère) et il a été montré que des modifications $\geq 1,0$ sont cliniquement significatives. L'évolution de la sévérité du prurit chez les participants traités par le maralixibat par comparaison avec ceux traités par le placebo pendant la période de retrait de traitement randomisé, ainsi que son évolution entre l'inclusion et les semaines 18 et 48 ont été mesurées. Le score ItchRO(Obs) moyen à l'inclusion était de 2,9.

Chez les patients ayant reçu le maralixibat, une évolution cliniquement significative et des réductions statistiquement significatives du score ItchRO(Obs) ont été observées par rapport à l'inclusion, à savoir -1,7 et -1,6 points, respectivement, à la semaine 18 et à la semaine 48.

Pendant la période de retrait de traitement randomisé contrôlé contre placebo, la réduction du prurit s'est maintenue chez les patients traités par le maralixibat, tandis que les scores de prurit sont revenus à leur niveau initial chez les patients du groupe placebo. La différence de moyenne des moindres carrés (ES) entre les groupes maralixibat et placebo s'agissant de l'évolution du prurit entre les semaines 18 et 22 (-1,5 [0,3] ; IC à 95 % : -2,1 à -0,8 ; p < 0,0001 ; voir la figure 2) a été statistiquement significative. Après reprise du traitement par maralixibat, le score de prurit des patients du groupe placebo s'est à nouveau amélioré lors de la semaine 28. Chez les patients traités par le maralixibat, la réduction du prurit s'est maintenue jusqu'à la semaine 48.

Figure 2 : Évolution de la moyenne hebdomadaire du score de sévérité ItchRO(Obs) mesuré le matin par rapport à l'inclusion, sur 48 semaines, en fonction du groupe de randomisation, chez l'ensemble des patients



MRX = maralixibat ; PBO = placebo ; ES = erreur standard ; Incl. = inclusion

Pour le cholestérol et la sévérité des xanthomes, des améliorations d'ampleur variable ont été observées au cours du traitement par le maralixibat.

Le mécanisme d'action du maralixibat conduisant à la recapture des acides biliaires devrait être similaire dans toutes les tranches d'âge. Les données démontrant l'efficacité chez les patients âgés de moins de 12 mois atteints du syndrome d'Alagille sont limitées. Au cours d'une étude en ouvert, avec groupe unique, menée chez 8 patients âgés de 2 à 10 mois atteints du syndrome d'Alagille, l'évolution moyenne (ET ; médiane ; intervalle) du score de prurit sur l'échelle de grattage évalué par le médecin (*Clinician Scratch Scale*) (allant de 0 = aucun à 4 = mutilation cutanée, hémorragie et cicatrices manifestes) à la semaine 13 a été de -0,2 (1,91 ; -1,0 ; -3,0 à 3,0) et l'évolution moyenne (ET ; médiane ; intervalle) du taux d'ABs a été de -88,91 µmol/L (113,348 ; -53,65 ; -306,1 à 14,4). Chez deux patients, le prurit et le taux d'ABs se sont tous deux améliorés.

Efficacité clinique dans la PFIC

L'efficacité du maralixibat a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, sur une durée de 26 semaines (MRX-502). Au total, 93 patients diagnostiqués PFIC sur la base d'une cholestase intrahépatique avec prurit persistant, anomalies des paramètres du bilan hépatique et/ou mise en évidence d'une atteinte hépatique progressive et âgés de plus de 12 mois et de moins de 18 ans, ont été inclus dans l'étude. Un génotypage a été réalisé pour confirmer le type de

PFIC. Le prurit persistant était défini comme un prurit d'une durée > 6 mois avec un score de prurit moyen sur l'échelle ItchRO[Obs] supérieur ou égal à 1,5 dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

Les patients étaient exclus de l'étude en cas de cirrhose décompensée, d'antécédents ou de présence actuelle de toute affection connue pour interférer avec l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, y compris le métabolisme des sels biliaires dans l'intestin, ou de diarrhée chronique nécessitant l'administration de liquides en intraveineuse ou une intervention nutritionnelle.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 en vue de recevoir 570 microgrammes/kg de maralixibat (n = 47) ou un placebo par voie orale (n = 46) deux fois par jour pendant 26 semaines, avec une période d'escalade de dose de 4 à 6 semaines en débutant à la dose de 142 microgrammes/kg deux fois par jour. Au total, 92,5 % des patients (44/47 sous maralixibat et 42/46 sous placebo) ont terminé la période d'étude de 26 semaines, 7 patients ayant arrêté l'étude (4 retraits du consentement, 1 EI de diarrhée légère, 1 transplantation hépatique et 1 progression de la maladie). Les patients ayant terminé l'étude pivot étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert (MRX-503).

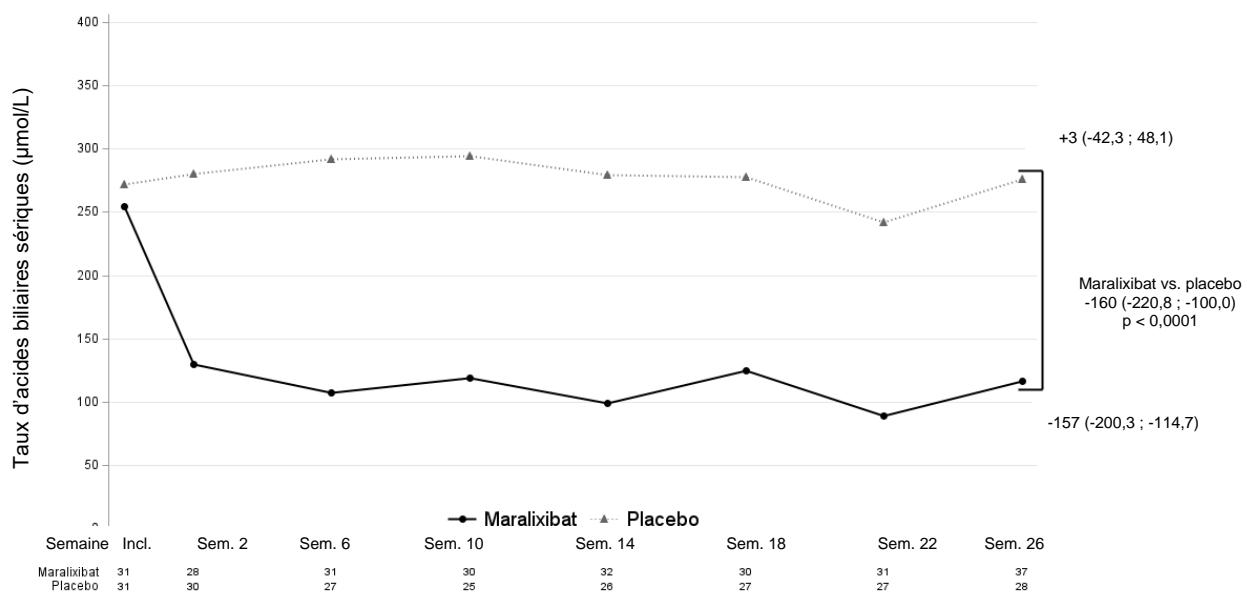
Les critères d'efficacité de l'étude pivot comprenaient l'évolution de la sévérité du prurit, des taux d'acides biliaires sériques, des paramètres du bilan hépatique et de la croissance.

Les critères d'efficacité ont été évalués chez les patients dont les résultats de test génétique concordaient avec les variants bi-alléliques responsables de la PFIC (n = 64) : *ABCB11/BSEP* (PFIC2) n = 31 ; *ATP8B1/FIC1* (PFIC1) n = 13 ; *ABCB4/MDR3* (PFIC3) n = 9 ; *TJP2* (PFIC4) n = 7 ; *MYO5B* (PFIC6) n = 4. Il y avait davantage de sujets de sexe féminin (53,1 %) et l'âge moyen était de 4,6 ans (intervalle : 1 à 15 ans). La plupart des patients recevaient un traitement stable par l'acide ursodésoxycholique (89,1 %) ou la rifampicine (51,6 %) à l'inclusion. Les valeurs moyennes (écart type [ET]) des paramètres du bilan hépatique à l'inclusion étaient les suivantes : taux d'acides biliaires sériques de 263 (143) µmol/L, ASAT de 113 (82) U/L, ALAT de 107 (87) U/L, bilirubine totale (BT) de 69,8 (70,1) µmol/L, bilirubine directe (BD) de 50,6 (52,4) µmol/L. La moyenne (ET) des scores de sévérité matinale du prurit sur l'échelle ItchRO[Obs] à l'inclusion était de 2,8 (0,87). Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes de traitement s'agissant des caractéristiques initiales ou des paramètres liés à la maladie.

Taux d'acides biliaires sériques (ABs)

La différence entre les groupes de traitement par maralixibat et par placebo sur l'évolution moyenne du taux d'acides biliaires sériques total entre l'inclusion et la moyenne des semaines 18, 22 et 26 a été statistiquement significative, avec une variation de moyenne des moindres carrés (MMC) par rapport au placebo de -160 µmol/L (IC à 95 % : -220,8 ; -100,0) (figure 3).

Figure 3 : Évolution observée des taux d'acides biliaires sériques moyens au fil du temps dans la PFIC de type 1, 2, 3, 4 et 6 (étude MRX-502)



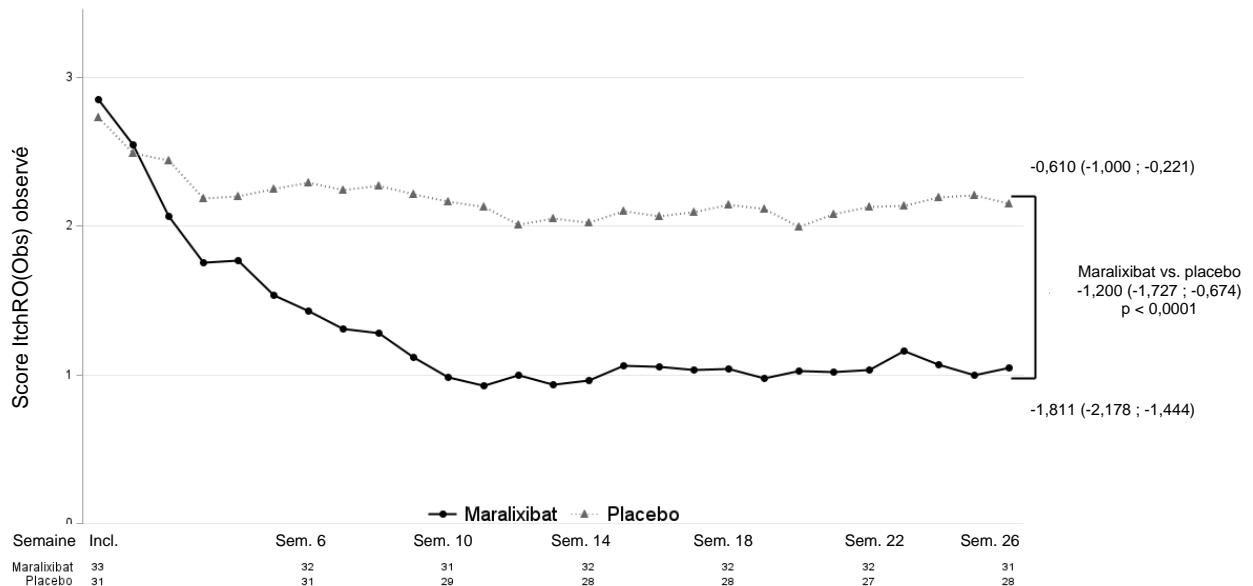
Incl. = inclusion ; Sem. = semaine. Les valeurs observées sont affichées. Les statistiques présentées sont les moyennes des semaines 18, 22 et 26 calculées en utilisant une pondération égale des 3 estimations spécifiques à chaque visite obtenues à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR), avec l'évolution par rapport à l'inclusion comme variable dépendante et en utilisant comme effets catégoriels fixes le groupe de traitement, le type de PFIC, la visite d'analyse et l'interaction traitement/visite, ainsi que les covariables fixes continues du score initial et de l'interaction score initial/visite. L'estimation de la moyenne des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95 % sont présentés.

Le pourcentage de répondeurs pour le taux d'acides biliaires sériques a été de 45,5 % avec le maralixibat contre 6,5 % sous placebo, soit une différence (IC à 95 %) de 39,0 % (16,5 % ; 58,2 %). Les participants étaient considérés comme répondeurs pour le taux d'acides biliaires sériques s'ils présentaient un taux d'ABs moyen < 102 μmol/L (valable uniquement si le taux d'ABs à l'inclusion était ≥ 102 μmol/L) OU une réduction moyenne ≥ 75 % par rapport à l'inclusion. Pour déterminer la réponse, les valeurs moyennes des taux d'ABs aux semaines 18, 22 et 26 ont été utilisées.

Prurit

Une différence entre les groupes de traitement par maralixibat et par placebo a été démontrée en faveur du maralixibat s'agissant de l'évolution moyenne du score de sévérité matinale du prurit sur l'échelle ItchRO(Obs) entre l'inclusion et les semaines 15–26, avec une variation de MMC par rapport au placebo de -1,200 (IC à 95 % : -1,727 ; -0,674 ; figure 4).

Figure 4 : Moyenne hebdomadaire observée des scores de prurit matinaux quotidiens au fil du temps dans la PFIC de type 1, 2, 3, 4 et 6 (étude MRX-502)



Incl. = inclusion ; Sem. = semaine. Les valeurs observées sont affichées. Les statistiques présentées sont les moyennes des périodes des semaines 15-18, 19-22 et 23-26 calculées en utilisant une pondération égale des 3 estimations spécifiques à chaque visite obtenues à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR), avec l'évolution par rapport à l'inclusion comme variable dépendante et en utilisant comme effets catégoriels fixes le groupe de traitement, le type de PFIC, la visite d'analyse et l'interaction traitement/visite, ainsi que les covariables fixes continues du score initial et de l'interaction score initial/visite. L'estimation de la moyenne des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95 % sont présentés.

Le tableau 4 présente les résultats de la comparaison des scores ItchRO(Obs) entre le maralixibat et le placebo.

Tableau 4 : Proportion de répondeurs pour le prurit (étude MRX-502)

| Type de répondeur Catégorie | Maralixibat (n = 33) | Placebo (n = 31) |
|---|-------------------------|---------------------|
| Répondeurs ItchRO(Obs) ; score moyen ≤ 1 OU évolution par rapport à l'inclusion de ≤ -1,0 | | |
| Répondeurs (%) | 63,6 | 25,8 |
| Valeur de p pour la différence vs. placebo (IC à 95 %) | 0,0023 | 37,8 (11,3 ; 59,4) |

Les valeurs de p pour la comparaison entre les groupes de traitement par maralixibat et par placebo ont été calculées en utilisant un test exact de Barnard.

Les intervalles de confiance exacts à 95 % sont basés sur une statistique score.

Les analyses exploratoires ont montré une réduction plus importante (amélioration) des scores moyens de troubles du sommeil dans le groupe traité par le maralixibat par comparaison avec le groupe placebo. Les analyses exploratoires ont montré des améliorations de la bilirubine durant le traitement par le maralixibat (tableau 5). Les taux de bilirubine totale qui étaient anormaux à l'inclusion s'étaient normalisés à la semaine 26 chez 40 % (10/25) des patients sous maralixibat, contre 0 % (0/18) des patients sous placebo. Une augmentation plus importante (amélioration) du z-score de poids a été observée dans le groupe traité par le maralixibat par comparaison avec le placebo (variation de MMC par rapport au placebo : 0,227 [IC à 95 % : 0,012 ; 0,442 ; tableau 5]).

Tableau 5 : Paramètres du bilan hépatique et paramètres de croissance pour le maralixibat vs. placebo sur la période de traitement de 26 semaines chez les participants atteints de PFIC dans l'étude pivot (MRX-502, analyses exploratoires)

| Critère d'efficacité | Placebo (n = 31) | Maralixibat (n = 33) |
|---|---------------------|-------------------------|
| Alanine aminotransférase (U/L) | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | 127,3 (18,68) | 87,8 (10,77) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | -7,0 (11,13) | 9,7 (10,36) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | 16,6 (-13,31 ; 46,60) |
| Aspartate aminotransférase (U/L) | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | 129,8 (18,12) | 96,9 (9,57) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | -0,4 (14,91) | 13,6 (14,05) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | 14,1 (-26,57 ; 54,69) |
| Bilirubine totale (μmol/L) | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | 69,1 (13,69) | 70,4 (11,32) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | 15,9 (12,37) | -18,3 (11,65) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | -34,3 (-68,06 ; -0,46) |
| Bilirubine directe (μmol/L) | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | 50,2 (10,28) | 50,9 (8,40) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | 13,5 (9,52) | -12,9 (8,97) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | -26,4 (-52,46 ; -0,26) |
| z-score de taille | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | -2,06 (0,27) | -2,08 (0,23) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | -0,13 (0,09) | 0,08 (0,09) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | 0,21 (-0,04 ; 0,5) |
| z-score de poids | | |
| Inclusion (moyenne [ES]) | -1,28 (0,24) | -1,75 (0,23) |
| Variation de MMC entre l'incl. [ES] et les semaines 18-26 | 0,12 (0,08) | 0,35 (0,07) |
| Différence de MMC par rapport au placebo (IC à 95 %) | | 0,23 (0,01 ; 0,4) |

ES = erreur standard ; MMC = moyenne des moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ; incl. = inclusion. Les valeurs à l'inclusion sont des valeurs observées. Les valeurs de MMC sont des moyennes des semaines 18, 22 et 26 calculées en utilisant une pondération égale des 3 estimations spécifiques à chaque visite obtenues à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMMR), avec l'évolution par rapport à l'inclusion comme variable dépendante et en utilisant comme effets catégoriels fixes le groupe de traitement, le type de PFIC, la visite d'analyse et l'interaction traitement/visite, ainsi que les covariables fixes continues du score initial et de l'interaction score initial/visite.

Parmi les 64 patients de l'étude pivot (MRX-502) dont les résultats de test génétique concordaient avec les variants bi-alléliques responsables de la PFIC, 57 ont été inclus dans une analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert qui est en cours (MRX-503). La durée médiane du traitement par le maralixibat chez ces patients était de 47,3 semaines (intervalle : 4,1 semaines – 119,4 semaines). Un maintien des effets du traitement par le maralixibat sur les taux d'acides biliaires sériques et les taux de bilirubine ainsi que sur le prurit a été mis en évidence. Une amélioration supplémentaire des z-scores de taille et de poids a été observée.

Lors d'une étude de sécurité en ouvert, avec groupe unique (MRX-801) menée chez 10 patients âgés de 1 à 11 mois et atteints de PFIC (le prurit actif n'était pas un critère requis), une diminution des taux d'ABs, de bilirubine totale et de bilirubine directe a été observée chez certains patients à la semaine 13. Deux patients ont également présenté une amélioration de leur prurit.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cible du maralixibat se situe dans la lumière de l'intestin grêle, si bien que le passage du maralixibat dans le plasma n'est ni pertinent ni nécessaire à son efficacité. Le maralixibat fait l'objet d'une absorption minime et les concentrations plasmatiques sont souvent inférieures au seuil de détection (0,25 ng/mL) après administration de doses uniques ou multiples à la posologie thérapeutique. Sa biodisponibilité absolue est estimée à moins de 1 %.

Effets des aliments

L'absorption du maralixibat est relativement plus élevée lorsqu'il est administré à jeun, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire sur la base de l'effet des aliments. Le maralixibat peut être pris avant un repas (au plus dans les 30 minutes précédentes) ou au cours d'un repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le maralixibat montre un taux de liaison élevé (91 %) avec les protéines plasmatiques humaines *in vitro*.

Lors d'un test ADME clinique avec administration de [¹⁴C] maralixibat, la radioactivité circulante est restée inférieure au seuil de détection lors de toutes les mesures. Aucune accumulation apparente du maralixibat n'a été notée.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été détecté dans le plasma et le maralixibat est métabolisé de façon minime dans le tube digestif.

Élimination

Le maralixibat est principalement éliminé dans les selles sous forme de substance mère non métabolisée, 0,066 % de la dose administrée étant excrétés dans les urines.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du maralixibat en fonction de l'âge, du sexe ou de l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique

Des patients atteints du syndrome d'Alagille ou de PFIC et présentant un certain degré d'insuffisance hépatique ont été inclus dans les études cliniques sur le maralixibat. La majorité des patients

présentaient un certain degré d'insuffisance hépatique selon la classification NCI-ODWG en raison de la maladie. Toutefois, il n'est pas clairement établi à ce jour si cette classification est adaptée, dans le cadre de la maladie cholestatique, pour prédire l'influence sur la pharmacocinétique du maralixibat. Le maralixibat fait l'objet d'une absorption minime et les données obtenues chez l'animal indiquent que les très faibles concentrations plasmatiques sont dues à cette faible absorption et non à un effet de premier passage hépatique. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques du maralixibat n'ont pas augmenté chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique selon les critères NCI-ODWG. Cependant, la pharmacocinétique du maralixibat n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez les patients catégorisés selon la classification de Child-Pugh (patients présentant une cirrhose et des signes de décompensation).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du maralixibat n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris ceux atteints d'IRT ou ceux sous hémodialyse. Cependant, l'insuffisance rénale ne devrait pas influer sur la pharmacocinétique du maralixibat compte tenu de la faible exposition systémique et de l'excrétion urinaire quasiment nulle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, pharmacologie secondaire, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, fertilité, toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, et toxicité chez l'animal juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol (E 1520)

Édétate disodique

Sucralose

Arôme raisin

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après première ouverture

Après la première ouverture du flacon, le médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C et être utilisé dans les 130 jours. Passé ce délai, le flacon et son contenu doivent être éliminés, même si le flacon n'est pas vide.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 30 mL en PET de couleur ambrée, muni d'un adaptateur en PEBD préinstallé et d'une fermeture de sécurité enfant en PEHD avec une doublure en mousse, contenant 30 mL de solution buvable.

Présentation :

Chaque boîte contient un flacon de 30 mL accompagné de trois seringues pour administration orale réutilisables (0,5 mL, 1 mL et 3 mL) portant les graduations suivantes :

- Seringue de 0,5 mL en polypropylène avec un piston blanc : nombres inscrits tous les 0,1 mL, principaux traits de graduation tous les 0,05 mL et traits de graduation secondaires tous les 0,01 mL.
- Seringue de 1 mL en polypropylène avec un piston blanc : nombres inscrits tous les 0,1 mL.
- Seringue de 3 mL en polypropylène avec un piston blanc : nombres inscrits tous les 0,5 mL et traits de graduation tous les 0,25 mL entre 0,5 mL et 3 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les seringues pour administration orale doivent être rincées à l'eau, séchées à l'air libre et peuvent être réutilisées pendant 130 jours.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1704/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 décembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

En raison de la présence de propylène glycol dans le médicament, afin de limiter les risques potentiels importants de type « erreur médicamenteuse résultant d'une posologie erronée (patients atteints de PFIC) », le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra mettre les documents suivants à disposition dans chaque État membre (EM) où Livmarli est commercialisé :

- Un guide posologique conçu pour aider les médecins à guider les patients concernant le calendrier d'administration, le volume à administrer et la taille de seringue requise pour l'administration.
- Un livret du patient dans lequel le médecin notera la date, le poids du patient, la dose calculée, le volume à administrer et la taille de seringue requise pour l'administration.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|---|--|
| Afin de déterminer plus précisément la sécurité et l'efficacité à long terme du maralixibat dans le traitement du prurit cholestatique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et dans le traitement des patients atteints de PFIC, le titulaire de l'AMM devra réaliser l'étude LEAP (MRX-803) et en soumettre les résultats, suivant un protocole convenu. | Annuel (dans le cadre des réévaluations annuelles) |
| Afin d'assurer une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité du maralixibat dans le traitement des patients atteints du syndrome d'Alagille et de cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC), le titulaire de l'AMM devra fournir des actualisations annuelles présentant les éventuelles nouvelles informations concernant la sécurité et l'efficacité du maralixibat. | Annuel (dans le cadre des réévaluations annuelles) |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Livmarli 9,5 mg/mL solution buvable
maralixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque millilitre de solution contient l'équivalent de 9,5 mg de maralixibat sous la forme de chlorure de maralixibat

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (E 1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Un flacon de 30 mL
Trois seringues pour administration orale (0,5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

Après première ouverture du flacon, utiliser le médicament dans les 130 jours. À conserver à une température ne dépassant pas à 30 °C. Au-delà de 130 jours après la première ouverture, éliminer le médicament.

Date de première ouverture : ___/___/___

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1704/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Livmarli

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Livmarli 9,5 mg/mL solution buvable
maralixibat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque millilitre contient l'équivalent de 9,5 mg de maralixibat sous la forme de chlorure de maralixibat

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

30 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

Après première ouverture du flacon, utiliser le médicament dans les 130 jours. À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Au-delà de 130 jours après la première ouverture, éliminer le médicament.

Date de première ouverture : ___/___/___

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1704/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Livmarli 9,5 mg/mL solution buvable maralixibat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit, à vous ou votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Livmarli et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Livmarli ou de le donner à votre enfant
3. Comment prendre Livmarli
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Livmarli
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Livmarli et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Livmarli ?

Livmarli contient une substance active appelée maralixibat (sous forme de chlorure). Il aide à éliminer les substances appelées acides biliaires hors de l'organisme.

Les acides biliaires sont présents dans la bile, un liquide digestif produit par le foie. Les acides biliaires se déplacent depuis le foie vers l'intestin, où ils aident à digérer les aliments. Après avoir contribué à la digestion, ils retournent dans le foie.

Dans quels cas Livmarli est-il utilisé ?

Livmarli est utilisé pour traiter le prurit cholestatique chez les patients âgés de 2 mois ou plus qui ont un syndrome d'Alagille. Livmarli est également utilisé pour traiter la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois ou plus.

Le syndrome d'Alagille et la PFIC sont des maladies génétiques rares qui peuvent conduire à une accumulation des acides biliaires dans le foie. C'est ce que l'on appelle la cholestase. La cholestase peut s'aggraver au fil du temps et peut provoquer des démangeaisons sévères, des dépôts graisseux sous la peau (xanthomes), un retard de croissance et de la fatigue.

Comment Livmarli (maralixibat) agit-il ?

Le maralixibat agit en réduisant l'accumulation des acides biliaires dans le foie. Pour cela, il empêche les acides biliaires d'être renvoyés dans le foie une fois qu'ils ont fait leur travail dans les intestins. Ainsi, les acides biliaires peuvent être éliminés du corps, par le biais des selles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Livmarli ou de le donner à votre enfant

N'utilisez jamais Livmarli

- si vous ou votre enfant êtes allergique au maralixibat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ou votre enfant avez une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si votre diarrhée s'aggrave pendant le traitement par Livmarli. Si vous avez une diarrhée, veillez à boire en abondance afin de ne pas vous déshydrater.

Une augmentation des taux d'enzymes du foie peut être observée lors des analyses permettant d'évaluer le fonctionnement du foie pendant la prise de Livmarli. Avant le début de votre traitement par Livmarli, votre médecin mesurera ces valeurs (bilan hépatique) pour vérifier si votre foie fonctionne correctement. Votre médecin contrôlera régulièrement le fonctionnement de votre foie.

Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang avant et pendant le traitement par Livmarli pour vérifier votre INR (rapport normalisé international ; une mesure de laboratoire permettant de surveiller le risque de saignement) et les taux de certaines vitamines stockées dans les graisses corporelles (vitamines A, D, E et K). Si vos taux de vitamines sont bas, votre médecin pourra vous recommander de prendre des compléments de vitamines.

Certaines maladies, certains médicaments ou certaines opérations peuvent influer sur la vitesse de progression des aliments dans l'intestin. Ils peuvent également influer sur la circulation des acides biliaires entre le foie et l'intestin. Cela pourrait interférer avec l'efficacité du maralixibat. Veillez à informer votre médecin de toutes vos maladies, de tous les médicaments que vous prenez et de toutes les opérations que vous avez eues.

La prise de Livmarli avec des médicaments contenant de l'alcool peut provoquer des effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou les personnes dont la fonction hépatique et/ou rénale est altérée. Si votre fonction hépatique et/ou rénale ou celle de votre enfant est altérée, ou si votre enfant est âgé de moins de 5 ans, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament, en particulier si vous ou votre enfant utilisez d'autres médicaments ou des compléments alimentaires contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Enfants

L'utilisation de Livmarli n'est pas recommandée chez les enfants atteints du syndrome d'Alagille âgés de moins de 2 mois, ni chez les enfants atteints de PFIC âgés de moins de 3 mois, car on ne sait pas encore s'il est sûr et efficace pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Livmarli

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance ou des médicaments à base de plantes.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Fluvastatine, rosuvastatine ou simvastatine (des médicaments utilisés pour traiter les taux de cholestérol élevés dans le sang)
- Midazolam (un médicament utilisé pour la sédation ou pour provoquer l'endormissement)
- Acide ursodésoxycholique (un médicament utilisé pour traiter des maladies du foie)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Si vous êtes enceinte, il est préférable de ne pas prendre Livmarli.

Livmarli ne passe pas dans la circulation sanguine et ne devrait donc pas passer dans le lait maternel. Cependant, veillez à toujours suivre les conseils de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Livmarli n'a aucun effet ou qu'un effet tout à fait mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Livmarli contient du propylène glycol et du sodium

Ce médicament contient 364,5 mg de propylène glycol par mL. S'il est pris à la dose recommandée pour le syndrome d'Alagille, l'exposition au propylène glycol pourra atteindre jusqu'à 17 mg/kg/jour. S'il est pris à la dose recommandée pour la PFIC, l'exposition au propylène glycol pourra atteindre jusqu'à 50 mg/kg/jour.

Si votre enfant a moins de 5 ans, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier s'il reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein, ne prenez pas ce médicament sauf avis contraire de votre médecin. Votre médecin pourra procéder à des contrôles supplémentaires pendant que vous prenez ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Livmarli

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre ?

- La dose de Livmarli que vous devez prendre dépend de votre poids. Votre médecin calculera votre dose et vous dira quelle quantité prendre et quelle taille de seringue pour administration orale utiliser. Votre médecin notera également ces informations et toutes les autres informations pertinentes (votre poids, par exemple) dans un livret du patient prévu à cet usage. Veuillez rapporter votre livret du patient lors de chaque consultation avec votre médecin. **Ne calculez pas la dose vous-même et prenez exclusivement la dose que le médecin a calculée pour vous.** Les doses de maralixibat administrées chez les patients atteints du syndrome d'Alagille et chez ceux atteints de PFIC sont différentes. Votre médecin veillera à ce que la bonne dose soit sélectionnée pour vous en fonction de votre maladie et de votre poids.
- Pour le syndrome d'Alagille : la dose cible est de 380 microgrammes de maralixibat par kilogramme de poids corporel une fois par jour.
 - La dose initiale est de 190 microgrammes par kilogramme de poids corporel une fois par jour.
 - Cette dose sera augmentée à 380 microgrammes par kilogramme de poids corporel une fois par jour au bout d'une semaine. Votre médecin vous dira à quel moment vous pourrez augmenter la dose. Il vous indiquera également la quantité à prendre et la taille de seringue à utiliser pour cette dose plus importante.
- Pour la PFIC : la dose initiale est de 285 microgrammes par kilogramme de poids corporel une fois par jour le matin.
 - Si elle est bien tolérée, cette dose peut être augmentée à 285 microgrammes par kilogramme de poids corporel deux fois par jour, puis à 570 microgrammes par kilogramme de poids corporel.
 - Les patients âgés de moins de 5 ans et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ne doivent pas prendre de doses supérieures à 285 microgrammes par kilogramme de poids corporel deux fois par jour. Si vous ou votre enfant êtes concernés par cette restriction de dose, votre médecin vous en informera.

Prise du médicament

Vous pouvez prendre Livmarli au cours du repas ou à jeun dans les 30 minutes avant de manger.

La dose doit être administrée dans la bouche à l'aide de la seringue pour administration orale et être avalée (voir la figure M).

Ne mélangez pas la solution buvable à un aliment ou une boisson.

Reportez-vous au tableau ci-dessous pour vous assurer d'utiliser la bonne taille de seringue pour administration orale en fonction de la dose qui a été prescrite :

| Volume prescrit (mL) | Taille de seringue pour administration orale (mL) |
|----------------------|---|
| 0,1 à 0,5 | 0,5 |
| 0,6 à 1 | 1 |
| 1,25 à 3 | 3 |

Veillez à mesurer le volume avec soin afin d'éviter un surdosage.

Comment prendre une dose de ce médicament ?

Étape 1 : Prélever la dose

- 1.1** Pour ouvrir le flacon, retirez la fermeture de sécurité enfant en appuyant fermement sur le bouchon tout en le faisant tourner vers la gauche (sens contraire des aiguilles d'une montre) (voir la figure A). Ne jetez pas la fermeture de sécurité enfant car vous devrez la remettre en place après avoir prélevé la dose nécessaire.



Figure A

- 1.2** Assurez-vous d'utiliser la bonne taille de seringue pour administration orale en fonction de la dose qui a été prescrite (voir le tableau ci-dessus). Votre médecin vous indiquera quelle taille de seringue vous devez utiliser.

- Si vous utilisez une nouvelle seringue pour administration orale, sortez-la de l'emballage (voir la figure B). Jetez l'emballage avec les ordures ménagères.
- Si vous réutilisez une seringue pour administration orale déjà utilisée, assurez-vous qu'elle a été nettoyée et qu'elle est sèche (voir le point 2.4 pour les instructions de nettoyage).



Figure B

- S'il y a un capuchon sur la seringue pour administration orale, retirez-le et jetez-le avec les ordures ménagères (voir la figure C).

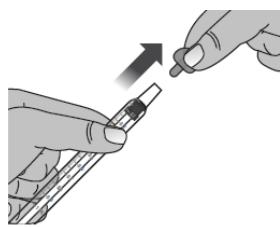


Figure C

Des graduations sont inscrites sur le corps de la seringue. À une extrémité, la seringue comporte un embout qui devra être inséré dans le flacon de médicament. À l'autre extrémité de la seringue se trouvent une collerette et un piston, que vous utiliserez pour faire sortir le médicament de la seringue afin de l'administrer (voir la figure D).

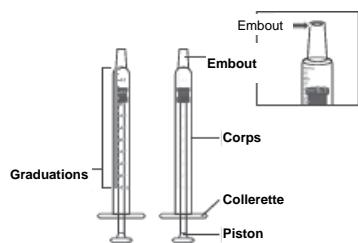


Figure D

- 1.3 Enfoncez entièrement le piston afin d'éliminer l'air de la seringue (voir la figure E).

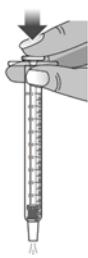


Figure E

- 1.4 Assurez-vous que le bouchon a été retiré du flacon et insérez l'embout de la seringue dans le flacon en le tenant à la verticale. L'embout de la seringue doit s'emboîter parfaitement dans le trou du flacon (voir la figure F).

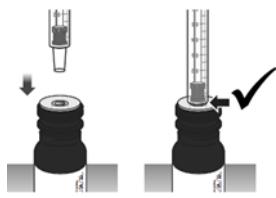


Figure F

- 1.5** Une fois la seringue en place, retournez le flacon (voir la figure G).

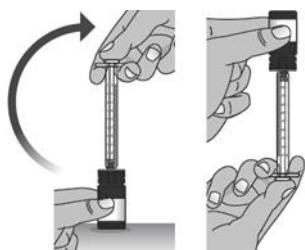


Figure G

- 1.6** Pour prélever la dose dans le flacon, tirez lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit aligné avec la graduation correspondant à la dose prescrite sur le corps de la seringue (voir la figure H). La seringue qui vous sera remise peut comporter deux types de piston différents : un piston à bout plat ou un piston à bout allongé (voir la figure I sous le point 1.6). Voir les figures I pour savoir comment aligner le piston avec la dose prescrite. Si vous avez un piston à bout plat, le bout plat du piston doit être aligné avec la graduation correspondant à la dose prescrite, sur le corps de la seringue (figure I.a.). Si vous avez un piston à bout allongé transparent, assurez-vous que la partie plate et large située à la base soit alignée avec la graduation appropriée (figure I.b.).

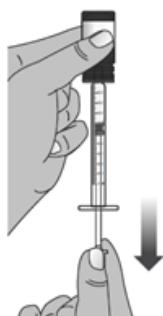


Figure H

Piston à bout plat

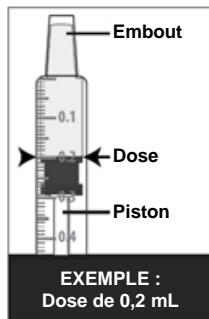


Figure I.a.

Piston à bout allongé

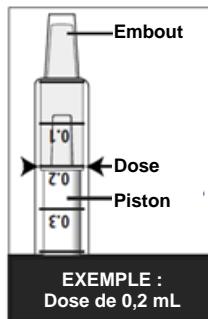


Figure I.b.

- 1.7** Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles d'air :
- renvoyez les bulles d'air dans le flacon en appuyant sur le piston (voir les figures J) ;
 - puis aspirez à nouveau la dose prescrite en suivant les instructions fournies à l'étape 1.6.

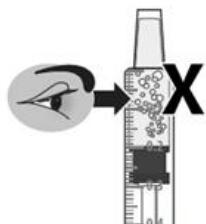


Figure J.a.



Figure J.b.

Vérifiez s'il y a des bulles d'air Appuyez sur le piston de la seringue pour éliminer les bulles d'air.

- 1.8** Une fois que vous avez prélevé la bonne dose et qu'il n'y a plus de bulles d'air, laissez la seringue en place sur le flacon et remettez le flacon à l'endroit (voir la figure K).

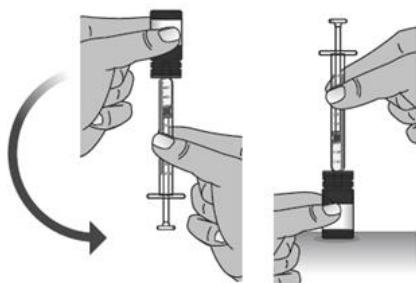


Figure K

- 1.9** Retirez la seringue du flacon avec précaution (voir la figure L), en tenant fermement le flacon d'une main et en tenant la seringue par le corps, de l'autre main.
- Veillez à ne pas appuyer sur le piston de la seringue au cours de cette étape.

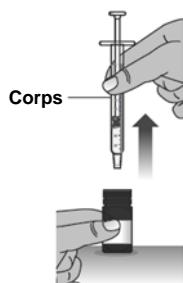


Figure L

Étape 2 : Administrer la dose

Remarque : vous ou votre enfant devrez vous tenir bien droits pendant la prise de la dose et durant les quelques minutes qui suivent.

- 2.1** Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans la bouche, contre l'intérieur de la joue (voir la figure M).
Appuyez lentement sur le piston, jusqu'au bout, pour faire couler délicatement la totalité de la solution buvable dans la bouche (voir la figure N).

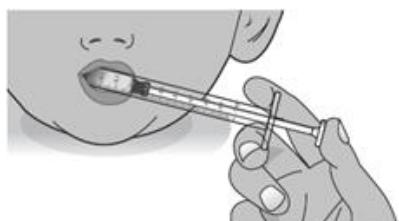


Figure M



Figure N

- 2.2** Veillez à bien avaler/à ce que votre enfant avale bien la dose. Si vous n'êtes pas sûr(e) que la dose a été entièrement avalée, n'administrez pas une autre dose. Attendez l'heure prévue pour la dose suivante.

- 2.3 Pour fermer le flacon**, revissez la fermeture de sécurité enfant sur le flacon en la faisant tourner vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) (voir la figure O).

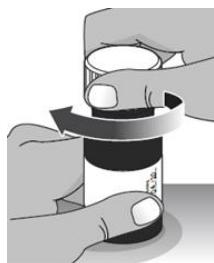


Figure O

- 2.4** Sortez le piston du corps de la seringue (voir la figure P) et lavez-le sous l'eau après chaque utilisation. Laissez le piston sécher à l'air libre avant de le réutiliser.

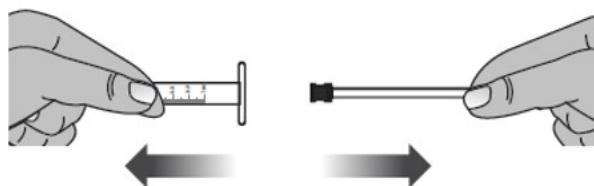


Figure P

- Les seringues pour administration orale doivent être rincées à l'eau, séchées à l'air libre et peuvent être réutilisées pendant 130 jours.

Si vous avez pris plus de Livmarli que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Livmarli que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Livmarli

- En cas d'oubli, prenez/donnez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Livmarli

N'arrêtez pas le traitement par Livmarli sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- maux de ventre (douleurs abdominales) (syndrome d'Alagille)

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de ventre (douleurs abdominales) (PFIC)
- augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)

Ces effets indésirables sont habituellement d'intensité légère à modérée et peuvent s'atténuer par la suite lorsque le traitement par Livmarli est poursuivi.

Si vous ressentez un autre effet indésirable, veuillez contacter votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Livmarli

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Une fois le flacon ouvert, vous devez le conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et utiliser le médicament dans les 130 jours suivant l'ouverture. Au-delà de 130 jours, le flacon doit être jeté, même s'il n'est pas vide. Notez la date d'ouverture sur le flacon de Livmarli.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Livmarli

- La substance active est le maralixibat (sous forme de chlorure). Chaque millilitre de solution contient l'équivalent de 9,5 mg de maralixibat sous la forme de chlorure de maralixibat.
- Les autres composants sont : propylène glycol (E 1520) (voir « Livmarli contient du propylène glycol et du sodium » dans la rubrique 2), édétate disodique (voir rubrique 2, « Livmarli contient du propylène glycol et du sodium »), sucralose, arôme raisin et eau purifiée.

Comment se présente Livmarli et contenu de l'emballage extérieur

Livmarli est une solution buvable limpide, incolore à jaune pâle. La solution est conditionnée dans un flacon de 30 mL en plastique de couleur ambrée, muni d'un adaptateur préinstallé et d'une fermeture de sécurité enfant avec une doublure en mousse. La boîte contient également trois tailles de seringues pour administration orale (0,5 mL, 1 mL et 3 mL) compatibles avec l'adaptateur préinstallé sur le flacon équipé d'un bouchon refermable. Pour vous assurer d'administrer la bonne dose de Livmarli, veuillez vous reporter au tableau de la rubrique 3 (« Comment prendre Livmarli ») afin de connaître la bonne taille de seringue pour administration orale à choisir.

Présentation

1 flacon de 30 mL et 3 seringues pour administration orale (0,5 mL, 1 mL et 3 mL).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.