

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Livmarli è indicato per il trattamento di:

- Prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi,
- Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) in pazienti di età pari e superiore a 3 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Sindrome di Alagille (ALGS)

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

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

Peso del paziente (kg)	Dal giorno 1 al giorno 7 (190 µg/kg una volta al giorno)		Dal giorno 8 in avanti (380 µg/kg una volta al giorno)	
	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
70 o superiore	1,5		3	

Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC)

La dose iniziale è di 285 µg/kg una volta al giorno (QD) e può essere aumentata a 285 µg/kg due volte al giorno (BID, mattina e sera) dopo 1-2 settimane. Dopo 1-2 settimane, se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata a 570 µg/kg due volte al giorno, se tollerata. La Tabella 2 riporta la dose, espressa in mL di soluzione, da somministrare per ciascun intervallo di peso corporeo. In caso di scarsa tollerabilità, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Se tollerato, potrà essere tentato un nuovo aumento alla dose prevista. Il volume della dose massima giornaliera raccomandata per i pazienti di peso superiore a 50 kg è di 6 mL (57 mg).

Tabella 2: Volume della dose singola in base al peso del paziente: PFIC

Peso del paziente (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volume della somministrazione QD o BID (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)	Volume della somministrazione BID (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6-7	0,2		0,4	
8-9	0,25		0,5	1
10-12	0,35		0,6	
13-15	0,4		0,8	
16-19	0,5	1	1	3
20-24	0,6		1,25	
25-29	0,8		1,5	
30-34	0,9		2	

Peso del paziente (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volume della somministrazione QD o BID (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)	Volume della somministrazione BID (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)
35-39	1,25	3	2,25	
40-49	1,25		2,75	
50-59	1,5		3	
60-69	2		3	
70-79	2,25		3	
80 o superiore	2,5		3	

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

Dosi mancate

Se una dose viene dimenticata, la dose deve essere saltata, e il regime posologico originale deve essere ripreso con l'assunzione successiva programmata.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Maralixibat non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o affetti da malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) con necessità di emodialisi. Le concentrazioni plasmatiche di maralixibat sono minime e l'escrezione renale è trascurabile (vedere paragrafo 5.2).

ALGS: non è necessario alcun aggiustamento della dose.

PFIC: la dose massima raccomandata di Livmarli nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina CrCl compresa tra ≥ 30 e < 60 mL/min) è di 285 µg/kg BID, a causa del contenuto di glicole propilenico. Livmarli non deve essere usato in pazienti con PFIC e compromissione renale grave (clearance della creatinina CrCl < 30 mL/min, vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

Maralixibat non è stato sufficientemente studiato in pazienti con compromissione epatica.

ALGS: poiché l'assorbimento di maralixibat è minimo, nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda, tuttavia, un attento monitoraggio nei pazienti affetti da malattia epatica allo stadio terminale o in progressione verso lo scompenso.

PFIC: la dose massima raccomandata di Livmarli nei pazienti con compromissione epatica moderata è di 285 µg/kg BID, a causa del contenuto di glicole propilenico. Livmarli non deve essere usato in pazienti con PFIC e compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Livmarli nei bambini di età inferiore a 2 mesi nell'ALGS o di età inferiore a 3 mesi nella PFIC non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, e non è possibile formulare raccomandazioni posologiche in queste fasce di età.

ALGS (≥ 2 mesi di età): non è necessario alcun aggiustamento della dose.

PFIC (≥ 3 mesi di età): la dose massima raccomandata di Livmarli nei pazienti con PFIC di età inferiore a 5 anni è di 285 µg/kg BID, a causa del contenuto di glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4).

Occorre prestare particolare attenzione a calcolare accuratamente la dose di Livmarli e a comunicare chiaramente le istruzioni di dosaggio a pazienti e caregiver al fine di ridurre al minimo il rischio di errori di dosaggio e sovradosaggio.

Modo di somministrazione

Livmarli va somministrato per via orale dal paziente o da un caregiver, utilizzando una siringa per somministrazione orale, prima (fino a 30 minuti) o insieme a un pasto, la mattina per la somministrazione una volta al giorno, oppure la mattina e la sera per la somministrazione due volte al giorno.

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

Con ogni flacone di Livmarli vengono fornite siringhe per somministrazione orale di tre diverse dimensioni (0,5 mL, 1 mL e 3 mL). Le Tabelle 1 e 2 riportano la dimensione corretta della siringa per somministrazione orale per ciascun intervallo di peso corporeo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti con PFIC e compromissione epatica e/o renale grave a causa del potenziale rischio di tossicità associata all'eccipiente glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Per questo motivo, non ci si attende che i pazienti con PFIC2 che manifestano la completa assenza o mancanza di funzionalità della proteina di pompa di efflusso dei sali biliari (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) (ossia i pazienti con sottotipo BSEP3 di PFIC2) rispondano a maralixibat.

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

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

In alcuni pazienti trattati con maralixibat sono stati evidenziati aumenti di ALT e AST (paragrafo 4.8). Le prove di funzionalità epatica devono essere monitorate nei pazienti prima dell'inizio e durante il trattamento con maralixibat.

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

I pazienti con PFIC e ridotta capacità di metabolizzazione e/o escrezione del glicole propilenico (ad es. quelli con compromissione epatica e/o renale, pazienti di età < 5 anni) sono a rischio aumentato di sviluppare tossicità da glicole propilenico quando trattati con dosi elevate di Livmarli. In questi pazienti si raccomanda una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4 "Glicole propilenico e potenziale rischio di tossicità"); i pazienti con PFIC e compromissione epatica e/o renale grave non devono essere trattati con Livmarli (vedere paragrafo 4.3).

Eccipienti con effetti noti

Glicole propilenico e potenziale rischio di tossicità

Questo medicinale contiene 364,5 mg di glicole propilenico (E1520) per mL di soluzione orale.

ALGS: la somministrazione di 380 µg/kg QD di Livmarli comporta un'esposizione fino a 17 mg/kg/giorno di glicole propilenico.

PFIC: la somministrazione di 285 µg/kg BID di Livmarli comporta un'esposizione fino a 26 mg/kg/giorno di glicole propilenico e la somministrazione di 570 µg/kg BID di Livmarli comporta un'esposizione fino a 50 mg/kg/giorno di glicole propilenico.

Nel valutare il potenziale rischio di tossicità da glicole propilenico, si deve tener conto delle quantità totali di glicole propilenico presenti in tutti i medicinali e gli integratori alimentari, compreso Livmarli soluzione orale, specialmente nei pazienti con limitata capacità di metabolizzazione o escrezione del glicole propilenico (ad es. pazienti di età inferiore a 5 anni o quelli con funzionalità renale o epatica ridotta) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può aumentare il rischio di tossicità da glicole propilenico.

Gli eventi avversi correlati alla potenziale tossicità da glicole propilenico includono, ad es.: iperosmolalità (con o senza acidosi lattica), disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), insufficienza renale acuta; cardiotoxicità (aritmia, ipotensione); depressione del sistema nervoso centrale (depressione, coma, convulsioni), depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica (emolisi intravascolare) ed emoglobinuria; o disfunzione multiorgano. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di una possibile tossicità da glicole propilenico.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Non si ritiene che maralixibat possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a maralixibat di donne che allattano è trascurabile. A causa del contenuto di glicole propilenico, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Livmarli durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi clinici in cieco e in aperto sono stati trattati con maralixibat oltre 280 pazienti con malattie epatiche colestatiche di età compresa tra 1 mese e 24 anni, tra cui 94 pazienti con ALGS trattati fino a 5 anni e 134 pazienti con PFIC trattati fino a 7 anni.

Il profilo di sicurezza di maralixibat è coerente in tutte le indicazioni e le fasce di età. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti con ALGS di età superiore a 12 mesi sono state diarrea (36,0 %) e dolore addominale (29,1 %). Analogamente, diarrea (27,7 %) e dolore addominale (6,4 %) sono state le reazioni avverse più comuni nei pazienti con PFIC di età superiore a 12 mesi. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei pazienti con ALGS di età inferiore a 12 mesi è stata la diarrea (20,0 %). Analogamente, la diarrea (23,5 %) è stata la reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei pazienti con PFIC di età inferiore a 12 mesi.

Tabella delle reazioni avverse

Per l'ALGS, il profilo di sicurezza di maralixibat si basa sull'analisi aggregata dei dati ricavati dalla revisione di 5 studi clinici condotti in pazienti (n = 86) di età compresa tra 1 e 17 anni (mediana: 5 anni); la durata mediana dell'esposizione è stata di 2,5 anni (intervallo: da 1 giorno a 5,5 anni). Per la PFIC, il profilo di sicurezza è basato principalmente sull'analisi dei dati in doppio cieco controllati verso placebo dello studio cardine sulla PFIC e dello studio di estensione in aperto (n = 93, di cui 88 pazienti trattati con la dose raccomandata di maralixibat). I pazienti trattati con maralixibat avevano un'età compresa tra 1 e 17 anni (mediana: 4 anni); la durata mediana dell'esposizione è stata di 83,5 settimane (intervallo: da 1,7 a 177,1 settimane). Ulteriori prove della sicurezza a lungo termine sono state raccolte a una dose di maralixibat più bassa ($\geq 266\mu\text{g/kg/giorno}$) in uno studio clinico di fase 2 (LUM001-501) e in uno studio di follow-up a lungo termine in aperto (MRX-800; durata totale dell'esposizione fino a 7 anni).

Nella fascia di età inferiore a 1 anno, 17 pazienti con ALGS e 10 pazienti con PFIC sono stati trattati con le dosi raccomandate di maralixibat (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse ricavate da questa analisi aggregata sono riportate nella Tabella 3.

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

Tabella 3: Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da ALGS e PFIC

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Dolore addominale
Patologie epatobiliari	Comune	AST aumentate e ALT aumentate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tutti gli eventi di diarrea osservati sono stati di gravità da lieve a moderata. In 1 paziente con ALGS è stata segnalata una reazione avversa grave di dolore addominale. Nessuna reazione avversa di diarrea o dolore addominale è stata seria. Nella maggior parte dei casi, diarrea e dolore addominale sono insorti nel primo mese di trattamento. Sia per ALGS sia per PFIC, la durata mediana degli episodi di diarrea e dolore addominale è stata inferiore a 1 settimana. Per l'incidenza di diarrea o dolore addominale non è stata osservata una relazione tra la risposta e la dose. In 4 pazienti (4,7 %) con ALGS e 3 pazienti (6,4 %) con PFIC il trattamento è stato sospeso o la dose è stata ridotta a causa di reazioni avverse gastrointestinali e ciò ha comportato un miglioramento o la risoluzione delle reazioni avverse. Un paziente con PFIC (2,1 %) con diarrea lieve ha interrotto il trattamento; per il resto, nessuno dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Livmarli a causa di reazioni avverse gastrointestinali.

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

Gli aumenti di ALT e AST, in parte accompagnati da aumenti della bilirubina, sono stati generalmente transitori e di intensità lieve o moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

L'assorbimento di maralixibat nel tratto gastrointestinale è minimo, e il sovradosaggio non dovrebbe determinare elevati livelli plasmatici del principio attivo. Dosi singole fino a 500 mg, circa 18 volte superiori alla dose raccomandata, sono state somministrate ad adulti sani senza conseguenze avverse. Livmarli contiene glicole propilenico; un sovradosaggio potrebbe comportare un sovradosaggio di glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sovradosaggio, devono essere istituite misure generali di supporto e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di tossicità da glicole propilenico (vedere

paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, il glicole propilenico può essere rimosso dal corpo con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia clinica nell'ALGS

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

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

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

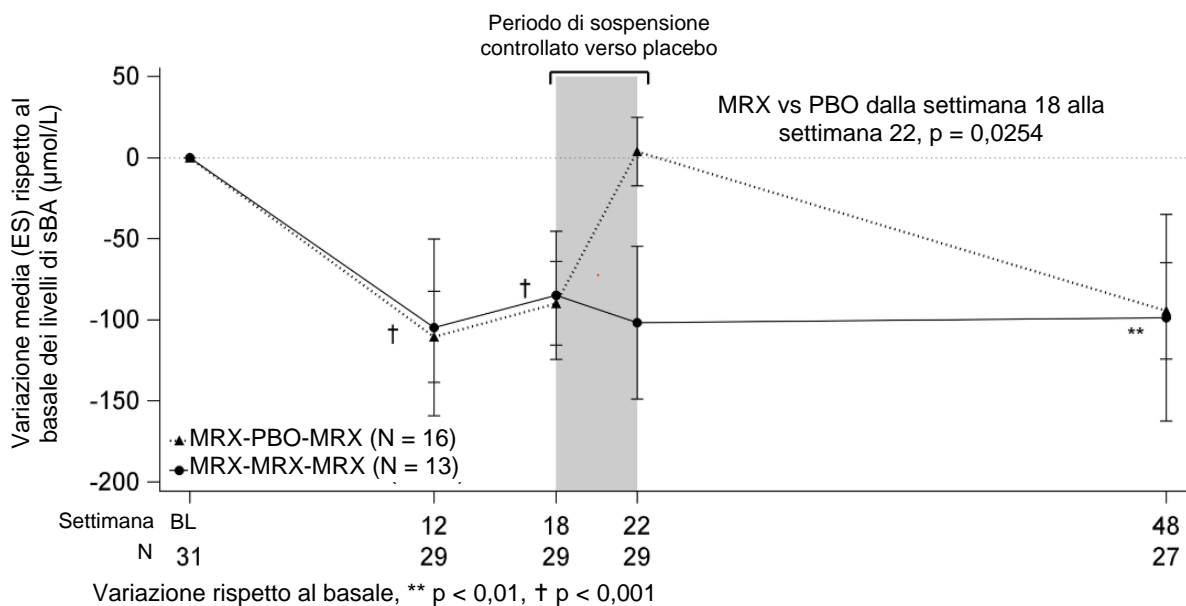
Dopo un periodo iniziale di aumento della dose, della durata di 5 settimane, i pazienti hanno iniziato a ricevere il trattamento in aperto con maralixibat 380 µg/kg una volta al giorno per 13 settimane. Due pazienti hanno interrotto la terapia nel corso di queste prime 18 settimane di trattamento in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

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

Acidi biliari sierici (sBA)

È stata osservata una riduzione media statisticamente significativa (SD) degli sBA rispetto al basale pari a 88 (120) e 96 (166,6) $\mu\text{mol/L}$ alla settimana 18 e alla settimana 48 nei pazienti trattati con maralixibat. Al termine del periodo controllato verso placebo, è stata dimostrata una differenza della media dei minimi quadrati (ES) statisticamente significativa tra maralixibat e placebo in termini di variazione dei livelli di sBA dalla settimana 18 alla settimana 22 (-114 [48,0] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,025$). La ripresa del trattamento con maralixibat nel gruppo placebo al termine del periodo di sospensione ha determinato una riduzione dei valori di sBA ai livelli osservati in precedenza con il trattamento con maralixibat (vedere Figura 1).

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



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

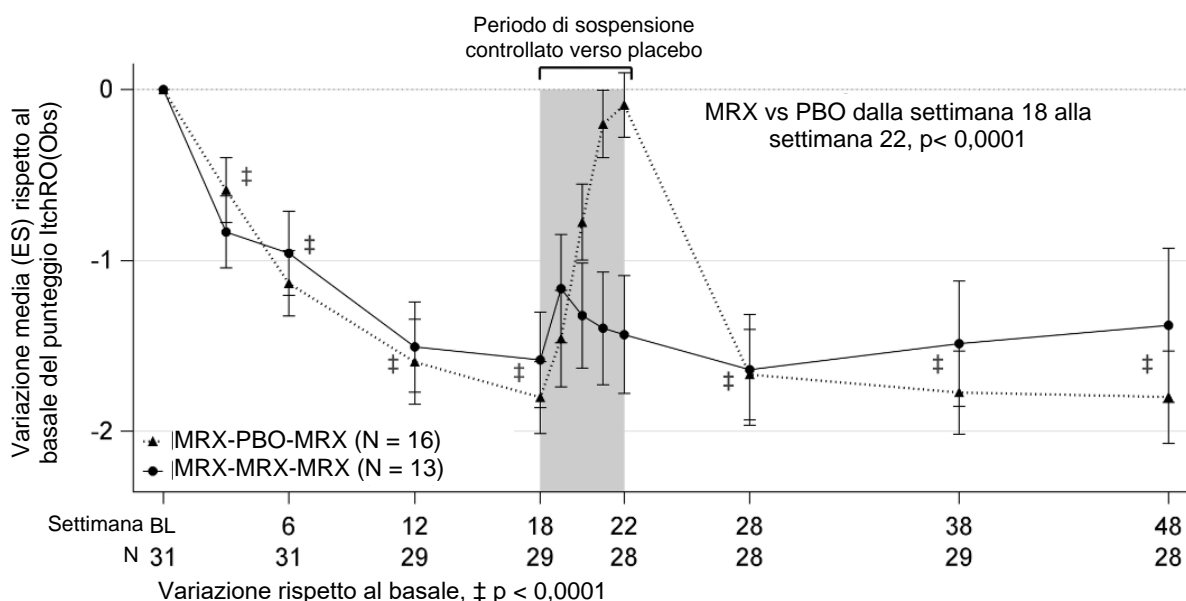
Prurito

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

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

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

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



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

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

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

Efficacia clinica nella PFIC

L'efficacia di maralixibat è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 26 settimane (MRX-502). Sono stati inclusi novantatré pazienti con diagnosi di PFIC basata sulla documentazione di colestasi intraepatica con prurito persistente, anomalie alle prove di funzionalità epatica e/o evidenza di malattia epatica progressiva di età compresa tra > 12 mesi e < 18 anni. I pazienti sono stati sottoposti a genotipizzazione per la conferma del tipo di PFIC. Il prurito persistente era definito come > 6 mesi con un punteggio medio ItchRO(Obs) maggiore o uguale a 1,5 nelle 4 settimane precedenti il basale.

Sono stati esclusi i pazienti con cirrosi scompensata, storia o presenza di patologie di cui fosse nota l'interferenza con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione dei medicinali, incluso il metabolismo dei sali biliari nell'intestino, e diarrea cronica con necessità di liquidi per via endovenosa o di supporto nutrizionale.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere maralixibat 570 $\mu\text{g/kg}$ (n = 47) o placebo per via orale (n = 46) due volte al giorno per 26 settimane, con un periodo iniziale di aumento della dose della durata di 4-6 settimane a partire da 142 $\mu\text{g/kg}$ due volte al giorno. Il periodo di 26 settimane dello studio è stato completato dal 92,5 % dei pazienti (44/47 maralixibat e 42/46 placebo), con 7 pazienti che hanno abbandonato lo studio (4 ritiri del consenso, 1 EA di diarrea lieve, 1 trapianto di fegato e 1 progressione della malattia). I pazienti che completavano lo studio cardine erano ritenuti idonei per l'arruolamento in uno studio di estensione in aperto (MRX-503).

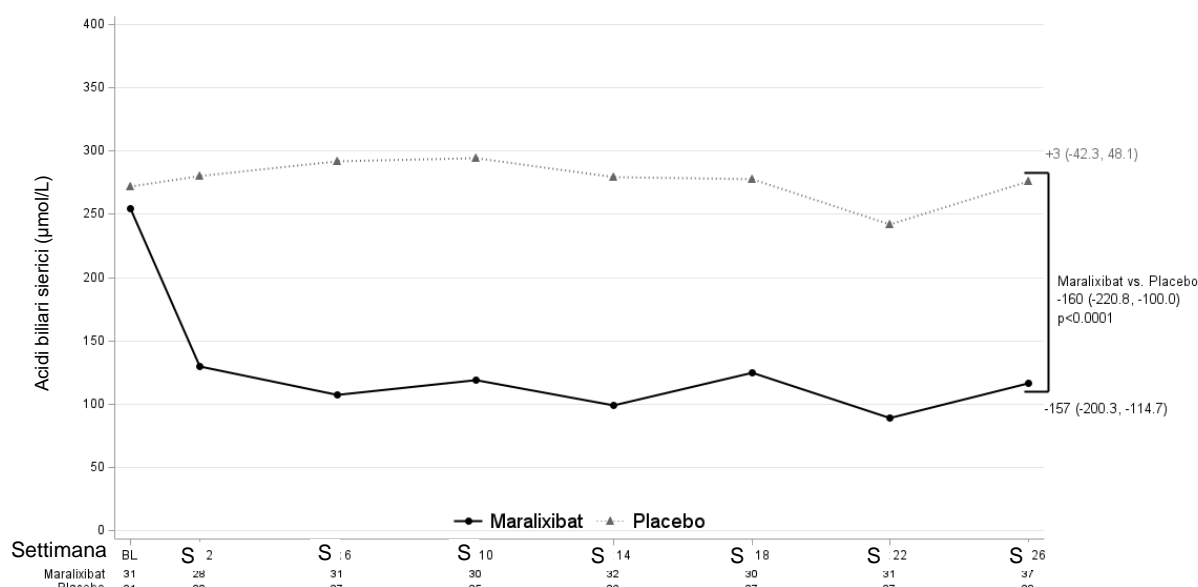
Gli endpoint di efficacia dello studio cardine includevano variazioni nella gravità del prurito, nei livelli degli acidi biliari sierici, nelle prove di funzionalità epatica e nella crescita.

Gli endpoint di efficacia sono stati valutati nei pazienti con risultati alle analisi genetiche coerenti con la presenza di varianti bialleliche causa di 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. Le femmine erano più rappresentate (53,1 %) e l'età media era di 4,6 anni, con un intervallo compreso tra 1 e 15 anni. La maggior parte dei pazienti era in terapia stabile con acido ursodesossicolico (89,9 %) o rifampicina (51,6 %) al basale. I valori medi (deviazione standard [DS]) dei parametri dei test epatici al basale erano i seguenti: livelli degli acidi biliari sierici 263 (143) $\mu\text{mol/L}$, AST 113 (82) U/L, ALT 107 (87) U/L, TB 69,8 (70,1) mg/dL e bilirubina diretta (DB) 50,6 (52,4) $\mu\text{mol/L}$. Il valore medio (DS) del punteggio ItchRO(Obs) di gravità del prurito al mattino al basale era di 2,8 (0,87). Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda le caratteristiche al basale o i parametri di malattia.

Acidi biliari sierici (sBA)

La variazione media del livello totale degli acidi biliari sierici tra i gruppi di trattamento con maralixibat e placebo dal basale alla media delle settimane 18, 22 e 26 è stata statisticamente significativa, con una variazione media dei minimi quadrati rispetto al placebo pari a -160 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95 %: da -220,8 a -100,0) (Figura 3).

Figura 3: Livelli medi degli acidi biliari sierici osservati nel tempo nella PFIC 1, 2, 3, 4 e 6 (Studio MRX-502)



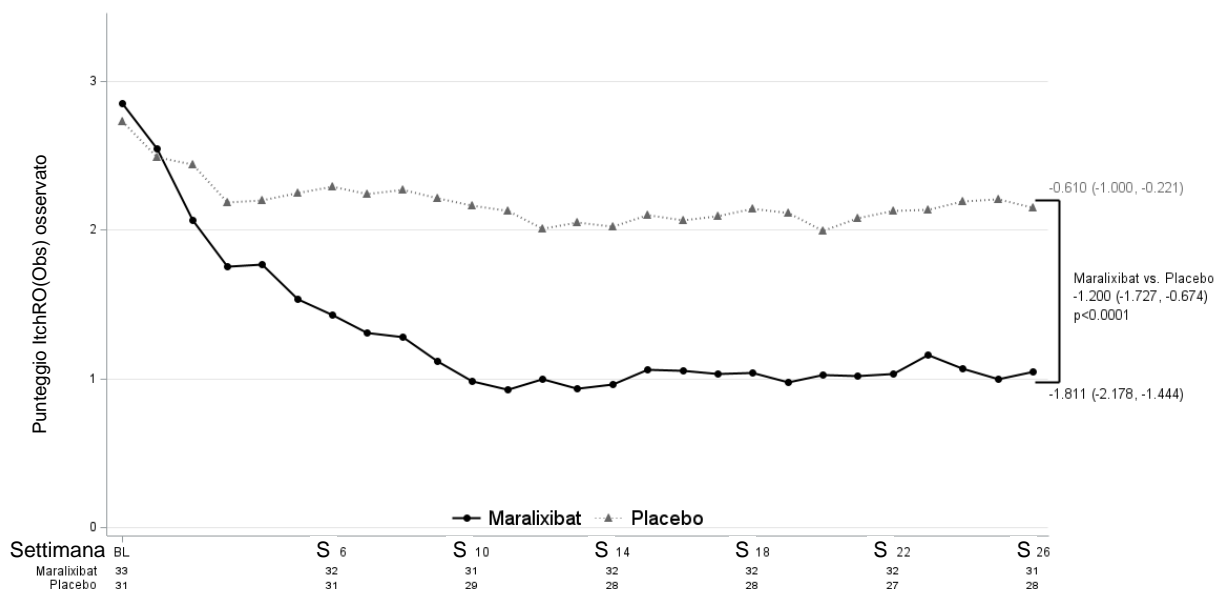
BL = basale; S = settimana. Sono visualizzati i valori osservati. Le statistiche riportate rappresentano le medie delle settimane 18, 22 e 26 utilizzando la media ponderata delle 3 singole stime specifiche per visita ottenute da un modello misto per misure ripetute (MMRM) con la variazione rispetto al basale come variabile dipendente ed effetti categoriali fissi di gruppo di trattamento, tipo di PFIC, visita di analisi e interazione trattamento-visita, nonché le covariate fisse continue di punteggio al basale e interazione punteggio al basale-visita. Sono presentati la stima della media dei minimi quadrati e l'intervallo di confidenza al 95 %.

La percentuale di responder per gli acidi biliari sierici è stata del 45,5 % per i partecipanti trattati con maralixibat e del 6,5 % per quelli trattati con placebo, differenza (IC 95 %): 39,0 % (16,5 %, 58,2 %). I responder per gli acidi biliari sierici erano definiti come partecipanti con un livello medio di sBA < 102 $\mu\text{mol/L}$ (solo se il livello di sBA al basale era $\geq 102 \mu\text{mol/L}$) OPPURE con una riduzione media $\geq 75 \%$ rispetto al basale. Per la determinazione della risposta è stata utilizzata la media degli sBA dei valori delle settimane 18, 22 e 26.

Prurito

Maralixibat ha dimostrato una differenza tra i gruppi di trattamento con maralixibat e placebo in termini di variazione media del punteggio di gravità ItchRO(Obs) al mattino tra il basale e le settimane 15-26, con una variazione della media dei minimi quadrati rispetto al placebo pari a -1,200 (IC 95 %: da -1,727 a -0,674; Figura 4).

Figura 4: Media settimanale del punteggio giornaliero del prurito del mattino osservato nel tempo nella PFIC 1, 2, 3, 4 e 6 (Studio MRX-502)



BL = basale; S = settimana. Sono visualizzati i valori osservati. Le statistiche riportate rappresentano le medie delle settimane 15-18, 19-22 e 23-26 utilizzando la media ponderata delle 3 singole stime specifiche per visita ottenute da un modello misto per misure ripetute (MMRM) con la variazione rispetto al basale come variabile dipendente ed effetti categoriali fissi di gruppo di trattamento, tipo di PFIC, visita di analisi e interazione trattamento-visita, nonché le covariate fisse continue di punteggio al basale e interazione punteggio al basale-visita. Sono presentati la stima della media dei minimi quadrati e l'intervallo di confidenza al 95 %.

I risultati del confronto dei risultati ItchRO(Obs) tra maralixibat e il placebo sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Percentuale di responder per il prurito (Studio MRX-502)

Tipo di responder categoria	Maralixibat (n = 33)	Placebo (n = 31)
Responder ItchRO(Obs); punteggio medio ≤ 1 OPPURE variazione rispetto al basale $\leq -1,0$		
Responder (%)	63,6	25,8
Valore p vs differenza rispetto al placebo (IC 95 %)	0.0023	37.8 (11,3; 59,4)

I valori p del confronto tra i gruppi di trattamento con maralixibat e placebo sono calcolati con l'uso di un test esatto di Barnard.

Gli intervalli di confidenza esatti al 95 % si basano su statistiche di punteggio.

Le analisi esplorative hanno evidenziato una riduzione (miglioramento) più marcata dei punteggi medi dei disturbi del sonno nel gruppo di trattamento con maralixibat rispetto al placebo. Le analisi esplorative hanno evidenziato miglioramenti della bilirubina durante il trattamento con maralixibat (Tabella 5). Le anomalie dei livelli di bilirubina totale al basale si sono normalizzati entro la settimana 26 nel 40 % (10/25) dei pazienti trattati con maralixibat, contro lo 0 % (0/18) di quelli trattati con placebo. Un aumento (miglioramento) più marcato del punteggio z del peso è stato osservato nel gruppo di trattamento con maralixibat rispetto al placebo (variazione della media dei minimi quadrati rispetto al placebo di 0,227 (IC 95 %: da 0,012 a 0,442; Tabella 5)).

Tabella 5: Prove di funzionalità epatica e parametri di crescita per maralixibat vs placebo nel periodo di trattamento di 26 settimane in partecipanti con PFIC nello studio cardine (analisi esplorative dello Studio MRX-502).

Endpoint di efficacia	Placebo (n = 31)	Maralixibat (n = 33)
Alanina aminotransferasi (U/L)		
Basale (media [ES])	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	-7,0 (11,13)	9,7 (10,36)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		16,6 (-13,31; 46,60)
Aspartato aminotransferasi (U/L)		
Basale (media [ES])	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		14,1 (-26,57; 54,69)
Bilirubina totale (µmol/L)		
Basale (media [ES])	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		-34,3 (-68,06; -0,46)
Bilirubina diretta (µmol/L)		
Basale (media [ES])	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		-26,4 (-52,46; -0,26)
Punteggio z dell'altezza		
Basale (media [ES])	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	-0,13 (0,09)	0,08 (0,09)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		0,21 (-0,04; 0,5)
Punteggio z del peso		
Basale (media [ES])	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)
Variazione media LS rispetto al BL [ES] alle settimane 18-26	0,12 (0,08)	0,35 (0,07)
Variazione media LS vs placebo (IC 95 %)		0,23 (0,01; 0,4)

ES = errore standard; LS = minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza; BL = basale. I valori al basale sono valori osservati. Le medie LS sono le medie delle settimane 18, 22 e 26 utilizzando la media ponderata delle 3 singole stime specifiche per visita ottenute da un modello misto per misure ripetute (MMRM) con la variazione rispetto al basale come variabile dipendente ed effetti categoriali fissi di gruppo di trattamento, tipo di PFIC, visita di analisi e interazione trattamento-visita, nonché le covariate fisse continue di punteggio al basale e interazione punteggio al basale-visita.

Dei 64 pazienti dello studio cardine (MRX-502) con risultati alle analisi genetiche coerenti con la presenza di varianti bialleliche causa di PFIC, 57 sono stati inclusi in un'analisi ad interim dello studio di estensione in aperto in corso (MRX-503). La durata mediana del trattamento con maralixibat per questi pazienti era di 47,3 settimane (intervallo: da 4,1 settimane a 119,4 settimane). Maralixibat ha evidenziato il mantenimento dell'effetto del trattamento sui livelli degli acidi biliari sierici e di bilirubina, oltre che sul prurito. I punteggi z di altezza e peso sono risultati ulteriormente migliorati.

In uno studio di sicurezza a braccio singolo in aperto (MRX-801) condotto in 10 pazienti di età compresa tra 1 e 11 mesi con PFIC (prurito attivo non richiesto), in alcuni pazienti è stata osservata una riduzione di sBA, bilirubina totale e bilirubina diretta alla settimana 13. Due pazienti hanno altresì manifestato un miglioramento del prurito.

Circostanze eccezionali

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Effetto del cibo

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni particolari

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

Compromissione epatica

Gli studi clinici su maralixibat hanno coinvolto anche pazienti affetti da ALGS e PFIC con un certo grado di compromissione epatica. La maggior parte dei pazienti presentava un certo grado di compromissione epatica, come da criteri NCI-ODWG, a causa della malattia. Se questa classificazione sia appropriata in un contesto di malattia colestatica per prevedere l’influenza sulla farmacocinetica (PK) del composto, tuttavia, non è ancora chiaro. L’assorbimento di maralixibat è minimo. I dati negli

animali indicano che i livelli plasmatici estremamente ridotti sono dovuti al basso assorbimento, non a un effetto di primo passaggio epatico, e che i pazienti con compromissione epatica secondo i criteri NCI-ODWG non presentavano incremento dei livelli plasmatici di maralixibat. La PK di maralixibat, tuttavia, non è stata studiata sistematicamente in pazienti classificati in base ai criteri di Child-Pugh (pazienti con cirrosi e segni di scompenso).

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico (E1520)

Sodio edetato

Sucralosio

Aroma uva

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzato entro 130 giorni. Trascorso tale periodo, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto, insieme al suo contenuto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione:

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le siringhe per somministrazione orale possono essere sciacquate con acqua, lasciate asciugare all'aria e riutilizzate per 130 giorni.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1704/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

A causa del contenuto di glicole propilenico, al fine di minimizzare i potenziali rischi importanti di "Errore terapeutico derivante da errori di dosaggio (pazienti con PFIC)", il titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio deve rendere disponibile in ogni Stato membro (SM) in cui Livmarli è commercializzato:

- Una guida al dosaggio, sviluppata per aiutare i medici a guidare i pazienti per quanto riguarda il regime posologico, il volume e la dimensione necessaria della siringa da utilizzare;
- Un libretto per il paziente, nel quale il medico inserirà la data, il peso del paziente, la dose calcolata, il volume e la dimensione necessaria della siringa da utilizzare.

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

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

Descrizione	Tempistica
Per caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di maralixibat nel trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) e nel trattamento di pazienti con PFIC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre lo studio LEAP (MRX-803) secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati.	Annuale (all'interno della rivalutazione annuale)
Per garantire un monitoraggio adeguato della sicurezza e dell'efficacia di maralixibat nel trattamento di pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) e colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di maralixibat.	Annuale (all'interno della rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale
maralixibat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

Un flacone da 30 mL
Tre siringhe per somministrazione orale (0,5 mL, 1 mL, 3 mL)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 130 giorni. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Eliminare dopo 130 giorni dalla prima apertura.

Data di prima apertura: __/__/__

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1704/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Livmarli

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale
maralixibat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale
30 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Scad.

Dopo la prima apertura del flacone, utilizzare il medicinale entro 130 giorni. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Eliminare dopo 130 giorni dalla prima apertura.

Data di prima apertura: __/__/__

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1704/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale maralixibat

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Livmarli e a cosa serve

Cos'è Livmarli

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

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

A cosa serve Livmarli

Livmarli è utilizzato per trattare il prurito colestatico in pazienti di età pari e superiore a 2 mesi con sindrome di Alagille (ALGS). Livmarli è anche utilizzato per trattare la colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) in pazienti di età pari e superiore a 3 mesi.

L'ALGS e la PFIC sono malattie genetiche rare che possono causare un accumulo acidi biliari nel fegato, che viene detto colestasi. La colestasi può peggiorare con il tempo e può causare prurito grave, depositi di grasso sotto la pelle (xantomi), scarsa crescita e sensazione di stanchezza.

Come funziona Livmarli (maralixibat)

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

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

Non usi Livmarli

- se lei o il bambino siete allergici a maralixibat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei o il bambino avete una grave compromissione renale e/o epatica.

Avvertenze e precauzioni

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

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

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

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

L'assunzione di Livmarli con medicinali che contengono alcol può indurre effetti avversi nei bambini di età inferiore a 5 anni o in quelli con funzionalità epatica e/o renale ridotta. Se lei o il bambino avete una funzionalità epatica e/o renale ridotta o se il bambino ha meno di 5 anni di età, parli con il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale, in particolare se lei o il bambino sta assumendo altri medicinali o integratori alimentari contenenti glicole propilenico o alcol.

Bambini

Livmarli non è raccomandato nei bambini con sindrome di Alagille di età inferiore a 2 mesi o nei bambini con PFIC di età inferiore a 3 mesi. Questo perché non è ancora noto se sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Livmarli

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

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

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

Gravidanza e allattamento

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

Livmarli non entra nel sangue e, pertanto, non dovrebbe passare nel latte. In ogni caso, segua sempre il consiglio del medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Livmarli contiene glicole propilenico e sodio

Questo medicinale contiene 364,5 mg di glicole propilenico per mL. Se assunto al dosaggio raccomandato per l'ALGS, l'esposizione al glicole propilenico corrisponde a un massimo di 17 mg/kg/giorno. Se assunto al dosaggio raccomandato per la PFIC, l'esposizione al glicole propilenico corrisponde a un massimo di 50 mg/kg/giorno.

Se il bambino ha meno di 5 anni di età, parli con il medico o il farmacista prima di somministrare questo medicinale, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti glicole propilenico o alcol. Se lei è in gravidanza o sta allattando, oppure se lei soffre di malattie al fegato o ai reni, non prenda questo medicinale se non diversamente raccomandato del medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Livmarli

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

Quale dose prendere

- La dose di Livmarli che riceverà dipende dal suo peso corporeo. Il medico calcolerà la dose adatta a lei, le indicherà quanto medicinale prendere, e quale dimensione della siringa per somministrazione orale utilizzare. Il medico inoltre documenterà queste e altre informazioni rilevanti (ad es. il suo peso corporeo) in un apposito libretto per il paziente. Porti con sé il libretto per il paziente ogni volta che si reca dal medico. **Non calcoli la dose autonomamente e prenda solo la dose che il medico calcolerà per lei.** Le dosi di maralixibat somministrate ai pazienti con ALGS e PFIC sono diverse. Il medico si assicurerà di selezionare la dose corretta in base alla sua patologia e al suo peso corporeo.
- Per l'ALGS: la dose raccomandata è 380 microgrammi di maralixibat per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno.
 - La dose iniziale è 190 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno.
 - Dopo una settimana, questa dose sarà aumentata a 380 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno. Il medico le dirà quando potrà aumentare la dose. Le indicherà anche quanto medicinale assumere, e quale dimensione della siringa utilizzare per la dose più elevata.
- Per la PFIC: la dose iniziale è 285 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno la mattina.
 - Questa dose potrà essere aumentata a 285 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno e poi a 570 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno, se tollerata.
 - I pazienti di età inferiore a 5 anni e i pazienti con compromissione epatica o renale moderata non devono assumere dosi superiori a 285 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno. Il medico la informerà se questa restrizione di dose riguarda lei o il bambino.

Come prendere questo medicinale

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

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

Non miscelare la soluzione orale con cibi o bevande.

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

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

Verifichi di misurare accuratamente il volume per evitare un sovradosaggio.

Come prendere una dose del medicinale

Passaggio 1: prelevare la dose

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

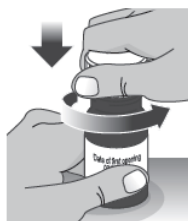


Figura A

- 1.2** Si assicuri di utilizzare la siringa per somministrazione orale della dimensione corretta per la dose che le è stata prescritta (vedere tabella precedente). Il medico le indicherà quale dimensione della siringa utilizzare.
- Se utilizza una nuova siringa per somministrazione orale, la estragga dall'involucro (vedere Figura B). Getti l'involucro nei rifiuti domestici.
 - Se riutilizza una siringa per somministrazione orale già utilizzata in precedenza, si assicuri che sia stata pulita, e che sia asciutta (vedere passaggio 2.4 per le istruzioni sulla pulizia).



Figura B

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

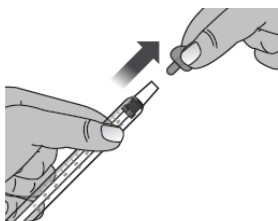


Figura C

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

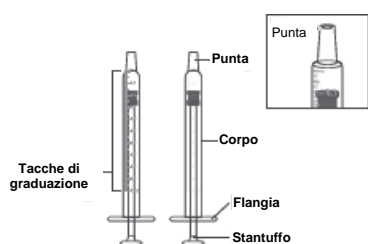


Figura D

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

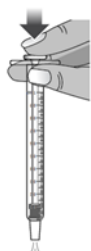


Figura E

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

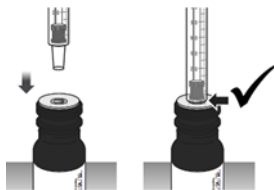


Figura F

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

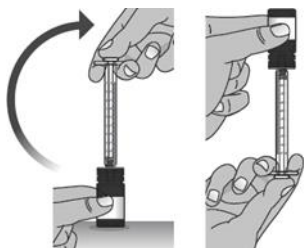


Figura G

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

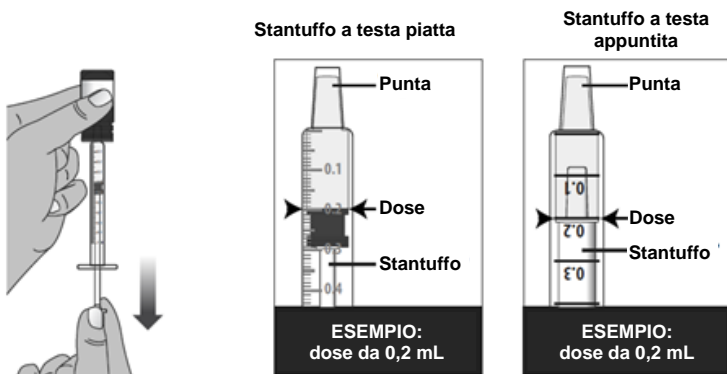


Figura H

Figura I.a.

Figura I.b.

1.7 Controlli la presenza di bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle d'aria:

- Prema lo stantuffo per spingere le bolle d'aria nel flacone (vedere Figura J).
- Quindi prelevi nuovamente la dose prescritta, seguendo le istruzioni riportate al passaggio 1.6.



Figura J.a.

Figura J.b.

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

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

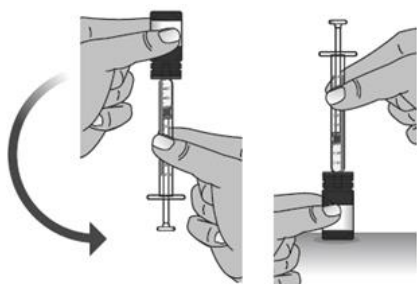


Figura K

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

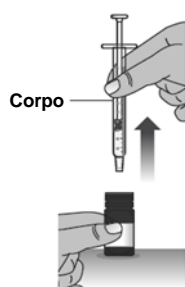


Figura L

Passaggio 2: somministrare la dose

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

- 2.1** Posizioni l'estremità della siringa per somministrazione orale contro l'interno della guancia (vedere Figura M). Spinga delicatamente lo stantuffo fino a quando non sarà completamente premuto, per far defluire la soluzione orale nella bocca (vedere Figura N).

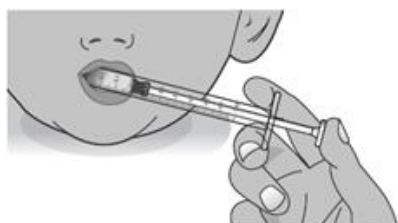


Figura M



Figura N

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

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



Figura O

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

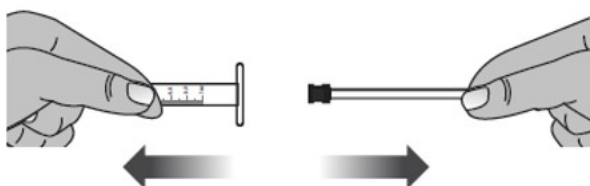


Figura P

- Le siringhe per somministrazione orale possono essere sciacquate con acqua, lasciate asciugare all'aria e riutilizzate per 130 giorni.

Se prende più Livmarli di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Livmarli

- Se una dose viene dimenticata, prenda la dose successiva all'orario consueto.

Se interrompe il trattamento con Livmarli

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore di stomaco (addominale) (ALGS)

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- dolore di stomaco (addominale) (PFIC)
- enzimi epatici aumentati (ALT, AST)

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

Se manifesta un qualsiasi altro effetto indesiderato, contatti il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Livmarli

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

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

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

Una volta aperto il flacone, lo conservi a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzi il medicinale entro 130 giorni dall'apertura. Dopo 130 giorni, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto. Annoti la data di apertura sul flacone di Livmarli.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Livmarli

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

Descrizione dell'aspetto di Livmarli e contenuto della confezione

Livmarli è una soluzione orale limpida, da incolore a giallo pallido. È contenuta in un flacone ambrato da 30 mL, in plastica, con un adattatore pre-installato e una chiusura con sigillo a prova di bambino. Nella confezione vengono fornite siringhe per somministrazione orale di tre diverse dimensioni (0,5 mL, 1 mL e 3 mL), compatibili con l'adattatore premontato e la capsula di chiusura riutilizzabile del flacone. Per assicurare una dose corretta di Livmarli, consulti la tabella riportata al paragrafo 3 ("Come prendere Livmarli") per selezionare la dimensione corretta della siringa per somministrazione orale.

Confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Altre fonti d'informazioni

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