

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.

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.

Posologie

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 peuvent être envisagées. La dose quotidienne maximale recommandée 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

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	
70 ou plus	1,5		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

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures suivant l'heure de prise prévue, la dose oubliée devra être prise dès que possible. Si l'oubli remonte à plus de 12 heures, il conviendra de renoncer à la dose oubliée et de poursuivre le traitement normalement le lendemain.

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. Cependant, les concentrations plasmatiques étant minimales et l'excrétion rénale étant négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Le maralixibat n'a pas été suffisamment étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Compte tenu de son absorption minimale, 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Livmarli chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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.

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. Le tableau 1 indique 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.

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 sont susceptibles de nuire à l'efficacité du 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 de l'activité 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.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 364,5 mg de propylène glycol (E 1520) par mL de solution buvable. 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) biliaire 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 allaite au maralixibat est négligeable. Livmarli peut être utilisé pendant 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

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment chez les patients âgés de plus de 12 mois (N = 86) atteints du syndrome d'Alagille qui ont été traités par le maralixibat au cours des essais cliniques sur une période de 5 ans est la diarrhée (36,0 %), suivie par les douleurs abdominales (29,1 %). Chez les patients âgés de moins de 12 mois (N = 8), les effets indésirables les plus fréquents ont été également la diarrhée et les douleurs abdominales, comme chez les enfants plus âgés atteints du syndrome d'Alagille. Sur l'ensemble du programme d'évaluation dans le cadre du syndrome d'Alagille, aucun des cas signalés de diarrhée ou de douleurs abdominales n'a été grave.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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 âgés de 1 à 17 ans (âge médian : 5 ans) et atteints du syndrome d'Alagille (N = 86). La durée d'exposition médiane était de 2,5 ans (intervalle : 1 jour à 5,5 ans). Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés d'après cette analyse groupée.

Les effets indésirables survenus chez les patients traités par le maralixibat pour le syndrome d'Alagille 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 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints du syndrome d'Alagille

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
		Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	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. Dans la majorité des cas, la diarrhée et les douleurs abdominales sont apparues au cours du premier mois de traitement. La durée médiane des épisodes de diarrhée et de douleurs abdominales a été respectivement de 2 jours et 1 jour. Aucune relation dose-effet n'a été observée s'agissant de l'incidence de la diarrhée. Une suspension du traitement ou une réduction de la dose en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux a eu lieu chez 4 patients (4,7 %) et elles ont conduit à une amélioration ou une résolution des effets indésirables. Aucun patient n'a arrêté le traitement par Livmarli en raison de ces effets indésirables.

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).

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.

En cas de surdosage, il conviendra de surveiller les signes ou symptômes d'effets indésirables chez le patient et de mettre en place une prise en charge adaptée (voir rubrique 4.8).

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 et sécurité cliniques

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'excrétion des médicaments, y compris le métabolisme des sels biliaires dans l'intestin, et la diarrhée chronique nécessitant une réhydratation intraveineuse ou une intervention nutritionnelle.

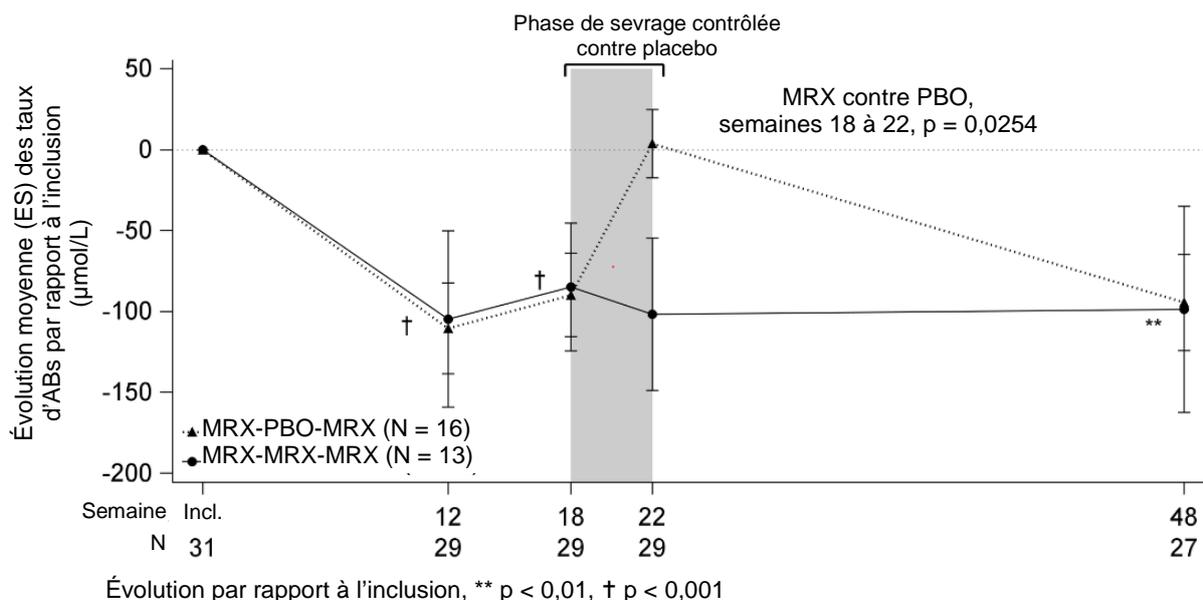
Après une période initiale d'escalade de dose de 5 semaines, les patients ont reçu un traitement en ouvert par le maralixibat à la dose de 380 microgrammes/kg une fois par jour pendant 13 semaines ; deux patients ont arrêté le traitement au cours de ces 18 premières semaines d'introduction du traitement 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 (intervalle : 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

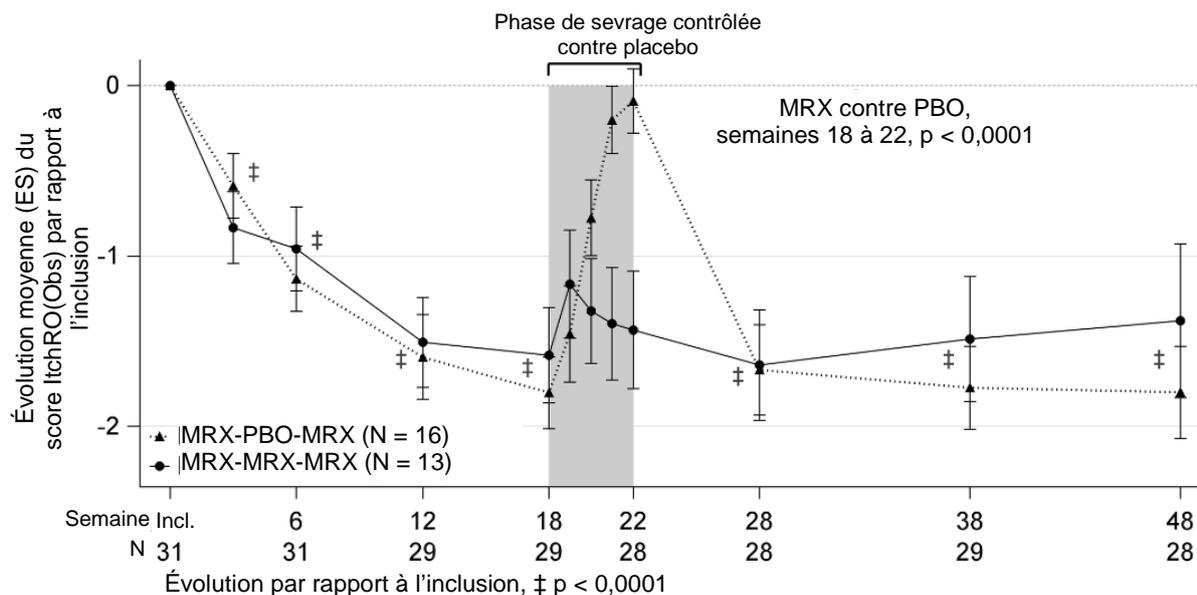
Prurit

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 $\mu\text{mol/L}$ (113,348 ; -53,65 ; -306,1 à 14,4). Chez deux patients, le prurit et le taux d'ABs se sont tous deux améliorés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Livmarli dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique chez les patients atteints du syndrome d'Alagille (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 minimale 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, mais 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, le matin (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 de maralixibat n'a été notée.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été détecté dans le plasma et le maralixibat est métabolisé de façon minimale 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 et présentant un certain degré d'insuffisance hépatique ont été inclus dans les études cliniques sur le maralixibat. La majorité des patients atteints du syndrome d'Alagille 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 et du syndrome d'Alagille, pour prédire l'influence sur la pharmacocinétique du maralixibat. Le maralixibat fait l'objet d'une absorption minimale 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 atteints du syndrome d'Alagille 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 influencer 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.

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, le titulaire de l'AMM devra réaliser l'étude LEAP (MRX-311) 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, 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(S) ACTIVE(S)

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(S) 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(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

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(S) 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(S) ACTIVE(S)

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(S) 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(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

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(S) 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.

Veillez 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. 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.

Le syndrome d'Alagille est une maladie génétique rare qui peut 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 provoque souvent 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).

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 influencer sur la vitesse de progression des aliments dans l'intestin. Ils peuvent également influencer 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.

Enfants

L'utilisation de Livmarli n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 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 peut être utilisé pendant l'allaitement. Il 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, équivalant à environ 10 microgrammes/kg.

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.
- 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.

Prise du médicament

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

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

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.

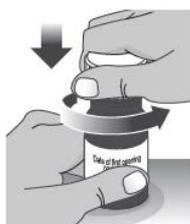


Figure A

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).

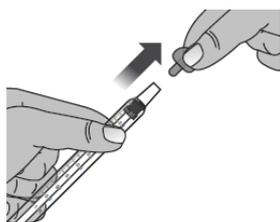


Figure C

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).

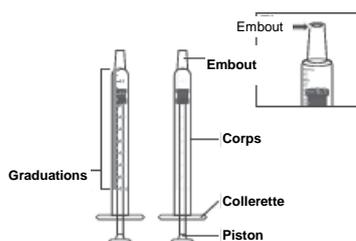


Figure D

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

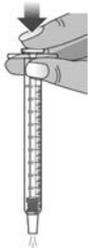


Figure E

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).

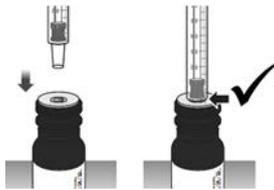


Figure F

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

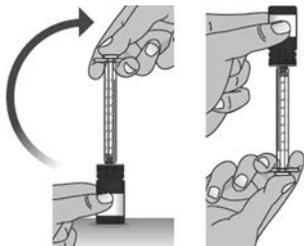


Figure G

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

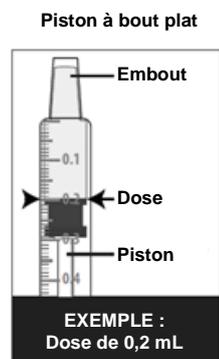


Figure I.a.

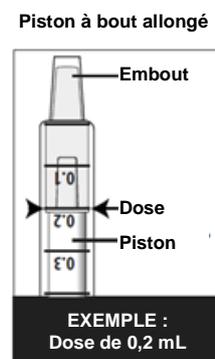


Figure I.b.

- 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).

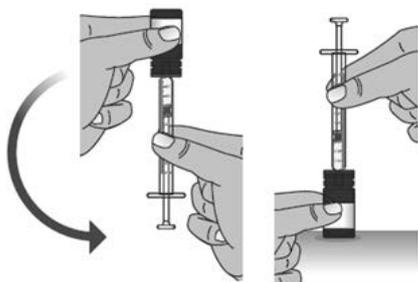


Figure K

- 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.

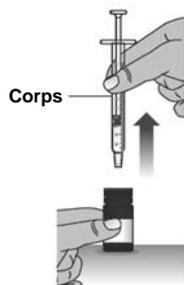


Figure L

Étape 2 : Administrer la dose

Remarque : vous ou votre enfant devez 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).

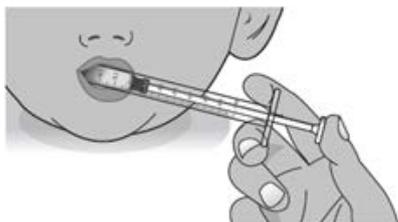


Figure M

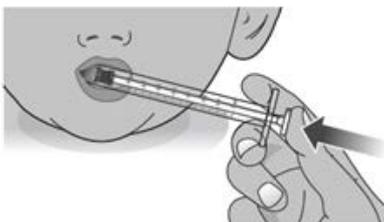


Figure N

- 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.

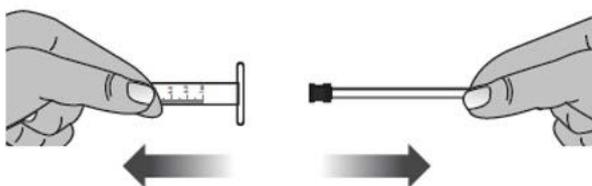


Figure P

- 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

- Si vous vous apercevez de l'oubli dans les 12 heures suivant l'heure à laquelle vous ou votre enfant prenez habituellement Livmarli, prenez/donnez la dose oubliée dès que possible. Continuez ensuite le traitement comme d'habitude.
- Si vous vous apercevez de l'oubli plus de 12 heures après, ne prenez/donnez pas la dose oubliée. 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)

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

- 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.

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 chlorure de maralixibat.
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 » 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.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le maralixibat, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Sur la base des données disponibles concernant l'augmentation de l'activité des transaminases dans les essais cliniques et les déclarations spontanées, dont 15 cas présentant un lien temporel étroit, et des résultats positifs à l'interruption du médicament et à la réexposition au médicament, le PRAC estime qu'une relation de cause à effet entre le maralixibat et l'augmentation de l'activité des ALAT et des ASAT constitue à tout le moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du maralixibat doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au maralixibat, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du maralixibat demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.