

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Livmarli 9,5 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene cloruro de maralixibat equivalente a 9,5 mg de maralixibat.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución oral contiene 364,5 mg de propilenglicol (E1520)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente de incoloro a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Livmarli está indicado para el tratamiento del prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) de 2 meses de edad y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Livmarli debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades hepáticas colestáticas.

Posología

La dosis diana recomendada es de 380 µg/kg una vez al día. La dosis inicial es de 190 µg/kg una vez al día y se debe aumentar a 380 µg/kg una vez al día después de una semana. En la Tabla 1 se muestra la dosis en ml de la solución que se debe administrar para cada rango de peso. En caso de baja tolerabilidad, se puede considerar una reducción de la dosis de 380 µg/kg/día a 190 µg/kg/día o la interrupción del tratamiento. Se puede intentar un nuevo aumento gradual de la dosis según la tolerancia. La dosis diaria máxima recomendada para los pacientes que pesan más de 70 kg es de 3 ml (28,5 mg).

Tabla 1: volumen de dosis individual según el peso del paciente

Peso del paciente (kg)	Días 1 a 7 (190 µg/kg una vez al día)		A partir del día 8 (380 µg/kg una vez al día)	
	Volumen una vez al día (ml)	Tamaño de la jeringa oral (ml)	Volumen una vez al día (ml)	Tamaño de la jeringa oral (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		2,5	
70 o más	1,5	3		

Se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes para los que no se pueda establecer un beneficio terapéutico después de 3 meses de tratamiento diario continuo con maralixibat.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, pero se puede tomar en las 12 horas siguientes a la pauta habitual, se debe tomar lo antes posible. Si se olvida tomar una dosis durante más de 12 horas, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar la pauta posológica inicial al día siguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Maralixibat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia renal terminal (IRT) que necesitan hemodiálisis. Sin embargo, debido a sus concentraciones plasmáticas mínimas e insignificante excreción renal, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Maralixibat no se ha estudiado lo suficiente en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a su mínima absorción, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se recomienda una supervisión estrecha de los pacientes con enfermedad hepática terminal o progresión a la descompensación.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Livmarli en bebés menores de 2 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

El cuidador o paciente administrarán Livmarli por vía oral con una jeringa oral, antes (con hasta 30 minutos de antelación) o durante el transcurso de una comida, por la mañana.

No se ha estudiado si Livmarli solución oral puede mezclarse directamente con alimentos o líquidos antes de la administración, por lo que esto debe evitarse.

Con cada frasco de Livmarli se proporcionan tres tamaños de jeringa oral (0,5 ml, 1 ml y 3 ml). En la Tabla 1 se muestra el tamaño correcto de la jeringa oral para cada rango de peso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Maralixibat actúa inhibiendo el transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés) y alterando la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Por tanto, cualquier enfermedad, medicamento o intervención quirúrgica que pueda afectar a la movilidad gastrointestinal o circulación enterohepática de los ácidos biliares tiene el potencial de afectar a la eficacia de maralixibat.

La diarrea se ha descrito como una reacción adversa muy frecuente cuando se toma maralixibat (sección 4.8). La diarrea puede causar deshidratación. Se debe controlar periódicamente a los pacientes para asegurar una hidratación adecuada durante los episodios de diarrea.

No se ha estudiado a pacientes con diarrea crónica que precisaban líquidos por vía intravenosa o una intervención nutricional en los ensayos clínicos.

Se observó un aumento de la actividad de la ALT y de la AST en algunos pacientes que recibían tratamiento con maralixibat (sección 4.8). Se debe realizar un seguimiento de las pruebas funcionales hepáticas de los pacientes antes del inicio y durante el tratamiento con maralixibat.

Se recomienda evaluar los niveles de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D y E) y el índice normalizado internacional (INR) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Livmarli, así como llevar a cabo un seguimiento según la práctica clínica habitual. Si se diagnostica deficiencia de vitaminas liposolubles, se debe prescribir terapia suplementaria.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 364,5 mg de propilenglicol (E1520) en cada ml de solución oral. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Maralixibat es un inhibidor de OATP2B1 basado en estudios *in vitro*. No se puede descartar una disminución de la absorción oral de los sustratos de OATP2B1 (p. ej., fluvastatina o rosuvastatina) por la inhibición del OATP2B1 en el tracto gastrointestinal. Se debe considerar la supervisión de los efectos de los sustratos de OATP2B1 cuando sea necesario.

Maralixibat es también un inhibidor de CYP3A4 basado en estudios *in vitro*. Por tanto, no se puede descartar un aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos de CYP3A4 (p. ej.,

midazolam, simvastatina) y se recomienda precaución al administrar dichos compuestos concomitantemente.

Al ser un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, no se ha evaluado completamente la posible interacción de maralixibat con el ácido ursodesoxicólico (AUDC).

Maralixibat se absorbe en cantidades mínimas, no se metaboliza de forma significativa ni es un sustrato de los transportadores del principio activo; por tanto, su disposición no se ve afectada por la administración de otros medicamentos concomitantes.

Maralixibat no inhibe ni induce otro citocromo P450 en los pacientes; por tanto, no se prevé que maralixibat afecte a la disposición de los medicamentos concomitantes a través de estos mecanismos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de maralixibat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se prevén efectos en el feto durante el embarazo puesto que la exposición sistémica a maralixibat es insignificante. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Livmarli durante el embarazo.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a maralixibat en madres en período de lactancia es insignificante. Livmarli puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de maralixibat en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en la fertilidad o reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Livmarli sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia en los pacientes mayores de 12 meses (N = 86) con SALG tratados con maralixibat en los ensayos clínicos durante un periodo de 5 años fue la diarrea (36,0 %) seguida del dolor abdominal (29,1 %). En los pacientes menores de 12 meses (N = 8), las reacciones adversas más frecuentes fueron también la diarrea y el dolor abdominal, de forma similar a los niños de mayor edad con SALG. Durante el transcurso del programa del SALG, las reacciones adversas de diarrea o dolor abdominal no fueron graves.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de maralixibat se basa en un análisis conjunto de datos procedentes de una revisión de 5 estudios clínicos en pacientes de 1 a 17 años (mediana de edad de 5 años) con

SALG (N = 86). La mediana de duración de la exposición fue de 2,5 años (intervalo: de 1 día a 5,5 años). En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas notificadas a partir de este análisis conjunto.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con maralixibat para el SALG se enumeran a continuación conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en pacientes con SALG

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de la ALT y de la AST

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Todos los acontecimientos de diarrea notificados fueron de intensidad leve o moderada; se notificó una reacción adversa grave de dolor abdominal en un paciente. En la mayoría de los casos, la aparición de la diarrea y el dolor abdominal se produjo durante el primer mes de tratamiento. La mediana de duración de la diarrea y el dolor abdominal fue de 2 días y 1 día, respectivamente. No se observó ninguna relación dosis-respuesta para el acontecimiento de diarrea. El tratamiento se interrumpió o se redujo su dosis debido a reacciones adversas gastrointestinales en 4 (4,7 %) pacientes, lo que derivó en una mejora o resolución de las reacciones adversas. Ningún paciente suspendió el tratamiento con Livmarli por dichas reacciones adversas.

Si la diarrea y/o el dolor abdominal persisten y no se observa ninguna otra etiología, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. La deshidratación se debe controlar y tratar inmediatamente. Si se interrumpe la administración de Livmarli, se puede reiniciar según la tolerancia cuando mejore la diarrea o el dolor abdominal (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Maralixibat se absorbe en cantidades mínimas en el tracto gastrointestinal y no se prevé que la sobredosis dé lugar a niveles plasmáticos elevados del principio activo. Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg, aproximadamente 18 veces superior a la dosis recomendada, en adultos sanos sin que se observaran consecuencias adversas.

En caso de sobredosis, se deberán instaurar las medidas de apoyo generales y se supervisará al paciente por si presentara signos y síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar y hepática, otros fármacos para la terapia biliar. Código ATC: A05AX04

Mecanismo de acción

Maralixibat es un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés) selectivo, potente, reversible y que se absorbe en cantidades mínimas.

Maralixibat actúa localmente en el íleon distal para reducir la recaptación de ácidos biliares y aumentar la eliminación de ácidos biliares a través del colon, lo que disminuye la concentración de ácidos biliares en el suero.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de maralixibat en los pacientes con SALG se evaluó en un ensayo de 48 semanas que incluía un periodo de preinclusión con tratamiento activo abierto de 18 semanas, un tiempo de espera aleatorizado y doble ciego de 4 semanas, y un periodo de extensión abierto a largo plazo.

Se incluyeron 31 pacientes pediátricos con SALG acompañado colestasis y prurito. Un 90,3 % de los pacientes recibieron al menos un medicamento para tratar el prurito al inicio del ensayo (74,2 % y 80,6 % de los pacientes recibieron rifampicina y ácido ursodesoxicólico, respectivamente). Se permitió el uso concomitante de estos medicamentos durante el ensayo; sin embargo, se prohibió cualquier ajuste de la dosis durante las primeras 22 semanas. Todos los pacientes presentaron SALG por mutaciones en JAGGED1.

Los criterios de exclusión incluyeron la interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática, antecedentes o presencia de cualquier enfermedad que se sabe que interfiere en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de fármacos, incluido el metabolismo de las sales biliares en el intestino, y la diarrea crónica que precisa líquidos por vía intravenosa o una intervención nutricional.

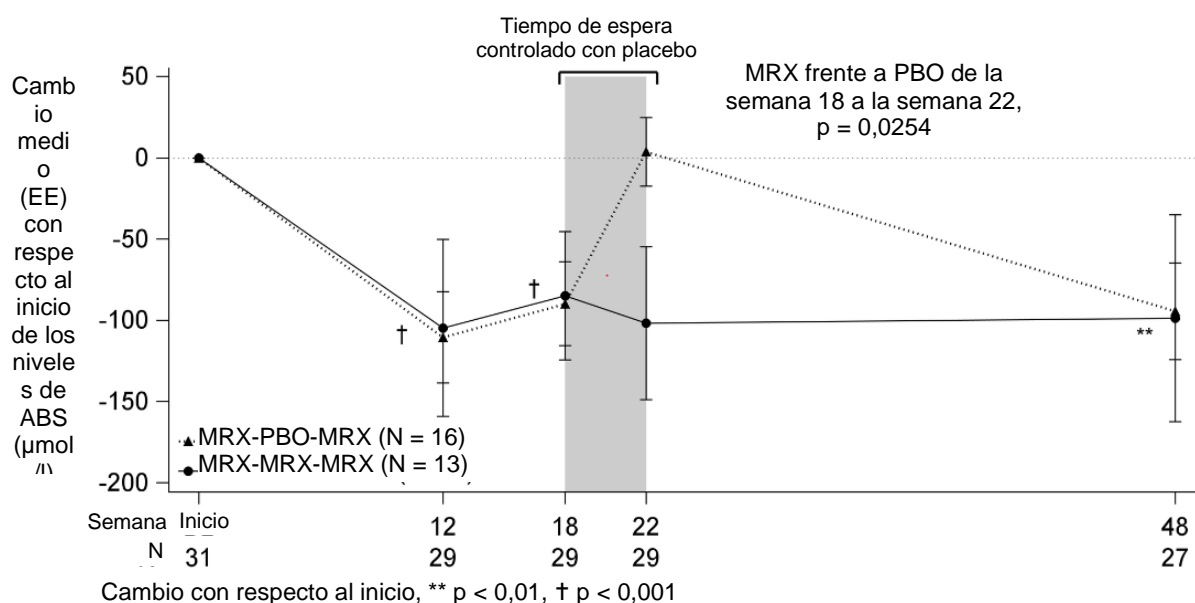
Tras un periodo inicial de aumento de la dosis de 5 semanas, los pacientes recibieron tratamiento abierto con maralixibat 380 µg/kg una vez al día durante 13 semanas; dos pacientes interrumpieron el tratamiento durante las primeras 18 semanas del tratamiento inicial abierto. Los 29 pacientes que completaron la fase de preinclusión abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar el tratamiento con maralixibat o recibir el placebo idéntico (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) durante el tiempo de espera aleatorizado y doble ciego de 4 semanas en las semanas 19-22. Los 29 pacientes en su totalidad completaron el tiempo de espera ciego y aleatorizado; posteriormente, todos recibieron maralixibat en régimen abierto a una dosis de 380 µg/kg una vez al día durante un máximo de 48 semanas. Los pacientes a los que se cambió desde el tratamiento previo con placebo tuvieron que recibir una pauta de aumento de la dosis similar al aumento inicial.

La mediana de edad de los pacientes aleatorizados era de 5 años (intervalo: de 1 a 15 años) y el 66 % eran hombres. Las medias iniciales (desviación estándar [DE]) de los parámetros de las pruebas hepáticas fueron las siguientes: niveles de ácidos biliares séricos (ABS) 280 (213) µmol/l, aspartato aminotransferasa (AST) 158 (68) U/l, alanina transaminasa (ALT) 179 (112) U/l, gammaglutamil transferasa (GGT) 498 (399) U/l y bilirrubina total (BT) 5,6 (5,4) mg/dl.

Ácidos biliares séricos (ABS)

Se observó una reducción media (DE) estadísticamente significativa en los ABS en comparación con los valores iniciales de 88 (120) y 96 (166,6) $\mu\text{mol/l}$ en las semanas 18 y 48 tras la administración de maralixibat a los pacientes. Al final del periodo controlado con placebo, se demostró una diferencia en la media por mínimos cuadrados (EE) estadísticamente significativa entre maralixibat y placebo con respecto al cambio en los ABS desde la semana 18 hasta la semana 22 ($-114 [48,0] \mu\text{mol/l}$; $p = 0,025$). Cuando el grupo de placebo reanudó el tratamiento con maralixibat al final del tiempo de espera, los ABS se redujeron a niveles previamente observados durante el tratamiento con maralixibat (ver Figura 1).

Figura 1: Cambio medio (\pm EE) con respecto al inicio de los niveles de ABS, hasta la semana 48, en todos los pacientes



MRX = maralixibat; PBO = placebo; EE = error estándar

Prurito

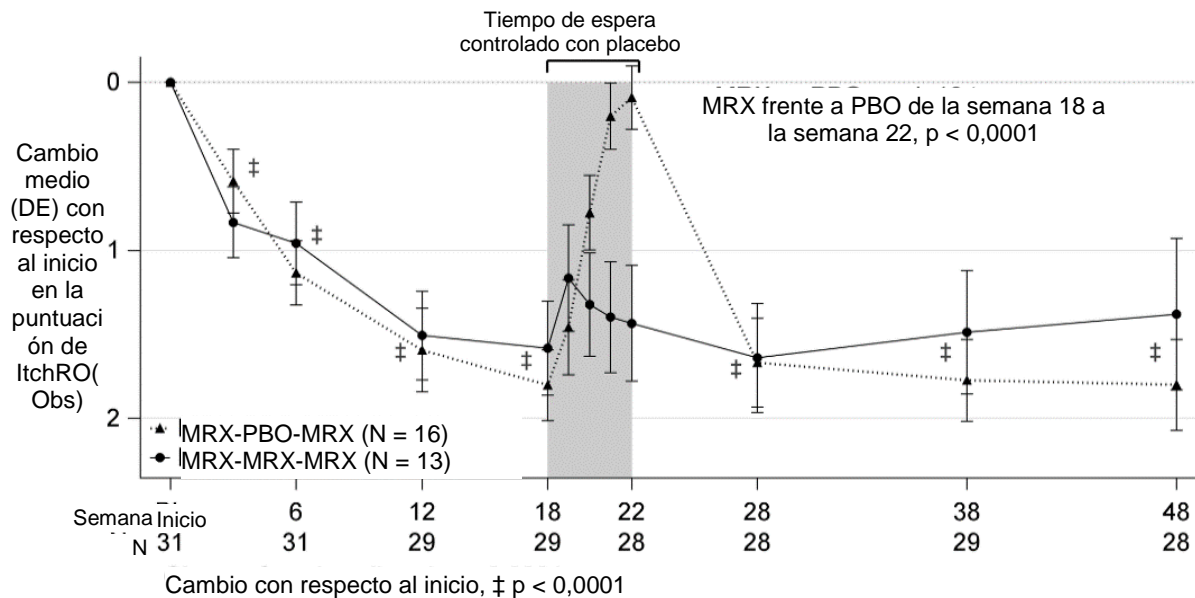
La gravedad del prurito se evaluó en la población global ($n = 31$), medida según los resultados percibidos por el observador en relación con el prurito (ItchRO[Obs]). El ItchRO es una escala validada de 0 a 4 cumplimentada por los cuidadores (0 = nada a 4 = muy grave), en la que los cambios $\geq 1,0$ han demostrado ser clínicamente significativos. Se midieron los cambios en la gravedad del prurito entre los participantes tratados con maralixibat y los tratados con placebo durante el tiempo de espera aleatorizado y los cambios desde el inicio hasta la semana 18 y la semana 48. La puntuación media en la escala ItchRO (Obs) al inicio era 2,9.

Los pacientes que recibieron maralixibat presentaron un cambio clínicamente significativo y reducciones estadísticamente significativas en la escala ItchRO(Obs) de $-1,7$ y $-1,6$ puntos con respecto al inicio en las semanas 18 y 48, respectivamente.

Durante el tiempo de espera aleatorizado y controlado con placebo, los pacientes que recibieron maralixibat mantuvieron la reducción del prurito, mientras que los del grupo de placebo volvieron a las puntuaciones de prurito iniciales. La diferencia entre maralixibat y placebo en el cambio de la media por mínimos cuadrados (EE) con respecto al prurito desde la semana 18 hasta la semana 22 ($-1,5 [0,3]$; IC del 95 %: $-2,1$ a $-0,8$; $p < 0,0001$; ver Figura 2) fue estadísticamente significativa. Tras reanudar el tratamiento con maralixibat, los pacientes del

grupo de placebo recuperaron una mejoría del prurito en la semana 28. Los pacientes que recibieron maralixibat demostraron una reducción sostenida del prurito de hasta 48 semanas.

Figura 2: Cambio en la puntuación de gravedad media semanal del ItchRO(Obs) de la mañana con respecto al inicio en el grupo de tratamiento aleatorizado a lo largo del tiempo, hasta la semana 48, en todos los pacientes



Se observaron mejoras de grado variable en el colesterol y en la gravedad de los xantomas durante el tratamiento con maralixibat.

Se prevé que el mecanismo de acción de maralixibat en la prevención de la recaptación de los ácidos biliares sea similar en todos los grupos de edad. Los datos de eficacia en los pacientes menores de 12 meses con SALG son escasos. En un estudio abierto de un solo grupo en 8 pacientes de 2 a 10 meses con SALG, el cambio en el prurito, evaluado mediante la escala de rascado clínico (donde 0 = nada y 4 = datos manifiestos de mutilación cutánea, hemorragia y cicatrización) en la semana 13, fue de una media (DE; mediana; intervalo) de -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 a 3,0) y, en los ABS, de una media (DE; mediana; intervalo) de -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 a 14,4). Dos pacientes presentaron mejora tanto del prurito como de los ABS.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Livmarli en uno o más grupos de la población pediátrica en pacientes con SALG (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El objetivo de maralixibat está en la luz del intestino delgado, de modo que los niveles plasmáticos de maralixibat no son necesarios ni relevantes para su eficacia. Maralixibat se absorbe en cantidades mínimas y las concentraciones plasmáticas suelen estar por debajo del límite de detección (0,25 mg/l) tras dosis únicas o múltiples a los niveles de dosis terapéuticas. Se estima que la biodisponibilidad absoluta es < 1 %.

Efecto de los alimentos

La absorción de maralixibat es relativamente superior cuando se administra en ayunas, aunque no es necesario ningún ajuste de dosis por los efectos de los alimentos. Maralixibat se puede tomar antes (con hasta 30 minutos de antelación) o durante el transcurso de una comida, por la mañana (ver sección 4.2).

Distribución

Maralixibat muestra una alta unión (91 %) al plasma humano *in vitro*.

En un ensayo clínico ADME en el que se administraba maralixibat [¹⁴C], la radioactividad circulante estaba por debajo del límite de detección en todos los puntos temporales. No se observa acumulación aparente de maralixibat.

Biotransformación

No se han detectado metabolitos en el plasma y maralixibat también experimenta un metabolismo mínimo en el tracto gastrointestinal.

Eliminación

Maralixibat se elimina principalmente por las heces en forma de compuesto original sin metabolizar, y un 0,066 % de la dosis administrada se excreta en la orina.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de maralixibat en función de la edad, el sexo o la raza.

Insuficiencia hepática

Los estudios clínicos con maralixibat incluyeron pacientes con SALG que presentaban cierto grado de insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes con SALG presentaban algún grado de insuficiencia hepática de acuerdo con la clasificación del Grupo de trabajo sobre la disfunción orgánica del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI-ODWG, por sus siglas en inglés) debido a la enfermedad. No obstante, actualmente no está claro si esta clasificación es apropiada para predecir la influencia del compuesto sobre la farmacocinética en la colestasis y el SALG. Maralixibat se absorbe en cantidades mínimas, y los datos en animales indican que los niveles plasmáticos muy bajos se deben a la baja absorción y no al efecto del primer paso en el hígado; asimismo, los niveles plasmáticos de maralixibat no aumentaron en los pacientes con SALG e insuficiencia hepática de acuerdo con el NCI-ODWG. Sin embargo, la FC de maralixibat no se ha investigado sistemáticamente en pacientes clasificados según la clasificación de Child-Pugh (pacientes con cirrosis y signos de descompensación).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de maralixibat en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con IRT o que se someten a hemodiálisis. No obstante, no se prevé que la insuficiencia renal afecte a la FC de maralixibat debido a su baja exposición sistémica y falta de excreción urinaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, farmacología secundaria, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad, fertilidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, y toxicidad animal juvenil.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol (E1520)
Edetato disódico
Sucralosa
Aroma de uva
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

Tras la primera apertura

Una vez abierto el frasco, el medicamento se debe utilizar en un plazo máximo de 130 días y conservar por debajo de 30 °C. Transcurrido este plazo, se debe desechar el frasco y su contenido, incluso si no está vacío.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de PET de color ámbar de 30 ml con un adaptador de LDPE preinstalado y cierre de seguridad a prueba de niños de HDPE con un sello de espuma que contiene 30 ml de solución oral.

Tamaño del envase:

Cada envase contiene un frasco de 30 ml con tres jeringas orales de uso múltiple (0,5 ml, 1 ml y 3 ml) con las siguientes graduaciones:

- Jeringa de polipropileno de 0,5 ml con un émbolo blanco: números para cada 0,1 ml, líneas grandes para los incrementos de 0,05 ml y líneas pequeñas para los incrementos de 0,01 ml.
- Jeringa de polipropileno de 1 ml con un émbolo blanco: números para cada incremento de 0,1 ml.
- Jeringa de polipropileno de 3 ml con un émbolo blanco: números para cada incremento de 0,5 ml y líneas para cada incremento de 0,25 ml entre 0,5 ml y 3 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las jeringas orales se pueden enjuagar con agua, dejar secar al aire y reutilizar durante 130 días.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1704/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9/diciembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS
POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción:	Fecha límite:
Para caracterizar en mayor profundidad la seguridad y la eficacia a largo plazo de maralixibat en el tratamiento del prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG), el TAC deberá realizar y presentar los resultados del estudio LEAP (MRX-311) conforme a un protocolo acordado.	Anual (dentro de la reevaluación anual)
Para asegurar la adecuada supervisión de la seguridad y la eficacia de maralixibat en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Alagille (SALG), el TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier nueva información relativa a la seguridad y la eficacia de maralixibat.	Anual (dentro de la reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Livmarli 9,5 mg/ml solución oral

maralixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene cloruro de maralixibat equivalente a 9,5 mg de maralixibat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral

Un frasco de 30 ml

Tres jeringas orales (0,5 ml, 1 ml y 3 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto el frasco, utilizar el medicamento en un plazo máximo de 130 días. Conservar por debajo de 30 °C. Desechar 130 días después de la primera apertura.

Fecha de la primera apertura: __/__/__

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1704/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Livmarli

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Livmarli 9,5 mg/ml solución oral

maralixibat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene cloruro de maralixibat equivalente a 9,5 mg de maralixibat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene propilenglicol. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral

30 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE
MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto el frasco, utilizar el medicamento en un plazo máximo de 130 días. Conservar por debajo de 30 °C. Desechar 130 días después de la primera apertura.

Fecha de la primera apertura: __/__/__

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1704/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Livmarli 9,5 mg/ml solución oral maralixibat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiecen a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Livmarli y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiecen a tomar Livmarli
3. Cómo tomar Livmarli
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Livmarli
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Livmarli y para qué se utiliza

Qué es Livmarli

Livmarli contiene el principio activo maralixibat. Ayuda a eliminar unas sustancias llamadas ácidos biliares del organismo.

Los ácidos biliares se encuentran en el líquido digestivo denominado bilis que produce el hígado. Los ácidos biliares pasan del hígado al intestino y ayudan a digerir los alimentos. Tras ayudar a la digestión regresan al hígado.

Para qué se utiliza Livmarli

Livmarli se utiliza para tratar el prurito colestático en pacientes de 2 meses y mayores con el síndrome de Alagille (SALG).

El SALG es una enfermedad genética rara que puede causar una acumulación ácidos biliares en el hígado. Se denomina colestasis. La colestasis puede empeorar con el tiempo y suele producir picor intenso, depósitos grasos debajo de la piel (xantomas), retraso del crecimiento y sensación de cansancio.

Cómo funciona Livmarli (maralixibat)

Maralixibat actúa reduciendo la acumulación de los ácidos biliares en el hígado. Esto lo hace evitando que los ácidos biliares sean transportados de nuevo al hígado una vez que han realizado su función en los intestinos. Esto permite que los ácidos biliares salgan del organismo a través de las heces.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiecen a tomar Livmarli

No use Livmarli

- Si usted o su hijo son alérgicos al maralixibat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si su diarrea empeora mientras está tomando Livmarli. Si tiene diarrea, beba mucho líquido para no deshidratarse.

Se puede observar un aumento en los niveles de las enzimas hepáticas en las pruebas funcionales hepáticas mientras se toma Livmarli. Antes de empezar a tomar Livmarli, su médico le medirá su función hepática para comprobar si su hígado funciona correctamente. Su médico le realizará chequeos periódicos para controlar la función hepática.

Su médico puede hacerle análisis de sangre antes de iniciar o durante el tratamiento con Livmarli para comprobar su INR (índice normalizado internacional; una prueba de laboratorio para controlar el riesgo de hemorragia) y los niveles de ciertas vitaminas almacenadas en la grasa corporal (vitamina A, D, E y K). Si sus niveles de vitaminas son bajos, su médico puede recomendarle que tome vitaminas.

Algunas enfermedades, medicamentos u operaciones pueden afectar al movimiento de los alimentos por el intestino. Asimismo, pueden afectar al movimiento de los ácidos biliares entre el hígado y el intestino. Esto puede afectar al funcionamiento correcto de maralixibat. Asegúrese de que su médico conoce las enfermedades, medicamentos u operaciones que ha tenido o tomado.

Niños

Livmarli no está recomendado en niños menores de 2 meses. El motivo es que todavía se desconoce si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Livmarli

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sin receta y a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Fluvastatina, rosuvastatina o simvastatina (medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de colesterol en la sangre)
- Midazolam (un medicamento utilizado para la sedación o para inducir el sueño)
- Ácido ursodesoxicólico (un medicamento utilizado para tratar las enfermedades hepáticas)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada, es mejor que no tome Livmarli.

Se permite el uso de Livmarli durante la lactancia. No entra en el torrente sanguíneo, por lo que no se prevé que pase a la leche materna. No obstante, siga siempre las recomendaciones de su médico.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Livmarli sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Livmarli contiene propilenglicol y sodio

Este medicamento contiene 364,5 mg de propilenglicol en cada ml. Esto equivale a 10 µg/kg aproximadamente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Livmarli

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánta cantidad tomar

- La dosis de Livmarli que le van a administrar depende de su peso corporal. Su médico calculará la dosis y le indicará cuánto debe tomar y qué tamaño de jeringa oral debe utilizar.
- La dosis diana es de 380 microgramos de maralixibat por cada kilogramo de peso corporal una vez al día.
- La dosis inicial es de 190 microgramos por cada kilogramo de peso corporal una vez al día.
- La dosis se aumentará a 380 microgramos por cada kilogramo de peso corporal una vez al día después de una semana. Su médico le indicará cuándo puede aumentar la dosis. También le indicará cuánto debe tomar y qué tamaño de jeringa oral debe utilizar para una dosis más alta.

Toma del medicamento

Puede tomar Livmarli acompañado de alimentos o con el estómago vacío hasta 30 minutos antes de comer, por la mañana.

Administre la dosis en la boca con ayuda de la jeringa oral e ingiérala (ver Figura M). No mezcle la solución oral con alimentos o bebidas.

Utilice la table siguiente para asegurarse de que utiliza el tamaño de jeringa oral correcto para la dosis que le han prescrito:

Volumen de dosis prescrito (ml)	Tamaño de la jeringa oral (ml)
0,1 a 0,5	0,5
0,6 a 1	1
1,25 a 3	3

Cómo tomar una dosis de este medicamento

Paso 1: Extracción de la dosis

- 1.1** Para abrir el frasco, retire el cierre de seguridad a prueba de niños presionándolo firmemente hacia abajo y girándolo hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas

del reloj) (ver Figura A). No deseche el cierre de seguridad a prueba de niños porque tendrá que volver a ponerlo tras la extracción de la dosis que necesita.

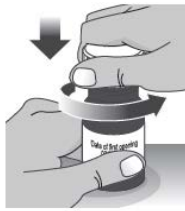


Figura A

1.2 Asegúrese de que utiliza el tamaño de jeringa oral correcto para la dosis prescrita (ver tabla más arriba). Su médico le indicará qué tamaño de jeringa debe utilizar.

- Si utiliza una jeringa oral nueva, sáquela del envoltorio (ver Figura B). Tire el envoltorio a la basura doméstica.
- Si utiliza una jeringa oral usada previamente, asegúrese de que está limpia y seca (ver 2.4 instrucciones de limpieza).



Figura B

- Si la jeringa oral tiene un capuchón, retírelo y deséchelo en la basura doméstica (ver Figura C).

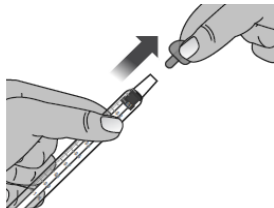


Figura C

La jeringa tiene marcas de dosis en el cilindro. Un extremo de la jeringa tiene un cono de acoplamiento que se inserta en el frasco del medicamento. El otro extremo de la jeringa tiene una aleta de sujeción y un émbolo que se utiliza para extraer el medicamento de la jeringa y administrarlo (ver Figura D).

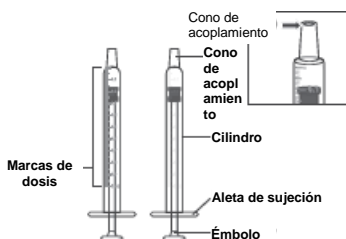


Figura D

- 1.3 Empuje el émbolo completamente hacia abajo para eliminar el aire de la jeringa (ver Figura E).

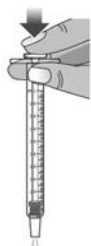


Figura E

- 1.4 Asegúrese de retirar el cierre de seguridad del frasco e inserte el cono de acoplamiento de la jeringa en el frasco en posición vertical. El cono de acoplamiento de la jeringa debe quedar bien ajustado en el orificio del frasco

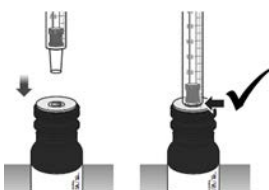


Figura F

- 1.5 Una vez colocada la jeringa, gire el frasco hacia abajo (ver Figura G).

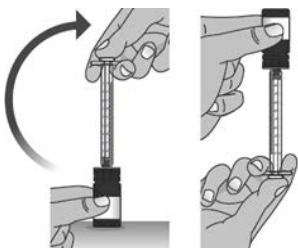


Figura G

- 1.6 Para extraer una dosis del frasco, tire lentamente del émbolo hacia atrás hasta que el émbolo se alinee con la marca del cilindro de la jeringa que coincide con la dosis prescrita (ver Figura H). Hay dos tipos de émbolos que puede recibir con la jeringa: un émbolo con el cono de acoplamiento plano o un émbolo con el cono de acoplamiento puntiagudo (ver Figura I debajo del paso 1.6). Ver la Figura I para saber cómo alinear el émbolo con la dosis prescrita. En el caso del émbolo con el cono de acoplamiento plano, el extremo plano del émbolo se debe alinear con la marca del cilindro que coincide con la dosis prescrita (Figura I.a.). En el caso del émbolo con el cono de acoplamiento

puntiagudo, asegúrese de que la parte plana y ancha localizada debajo del cono de acoplamiento está alineada con la marca correcta (Figura I.b.).

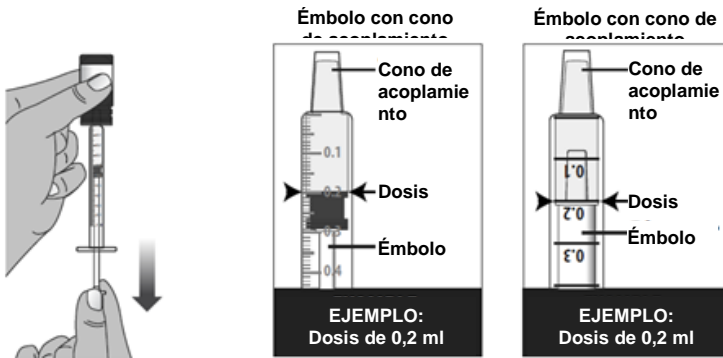


Figura H

Figura I.a.

Figura I.b.

- 1.7** Compruebe la jeringa por si hubiera burbujas de aire. Si observa burbujas de aire:
- Presione el émbolo para hacer pasar las burbujas de aire de nuevo al frasco (ver Figura J).
 - A continuación, vuelva a extraer la dosis prescrita siguiendo las instrucciones del paso 1.6.

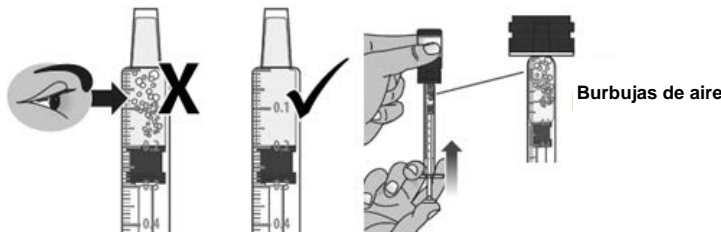


Figura J.a.

Figura J.b.

Compruebe si hay burbujas de aire Presione el émbolo en la jeringa para eliminar las burbujas de aire.

- 1.8** Una vez extraída la dosis correcta sin burbujas de aire, deje la jeringa en el frasco y gire el frasco hacia arriba (ver Figura K).

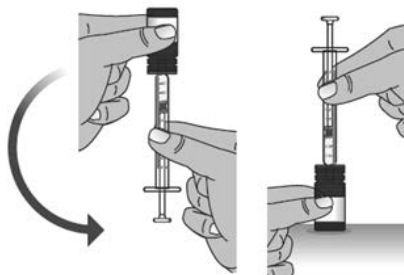


Figura K

- 1.9** Retire la jeringa del frasco con cuidado (ver Figura L). Para ello, sujete el frasco firmemente con una mano y la jeringa por el cilindro con la otra.
- No presione el émbolo de la jeringa durante este paso.

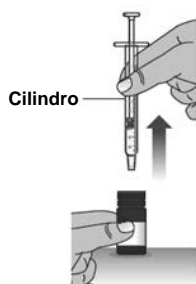


Figura L

Paso 2: Administración de la dosis

Nota: Usted o su hijo deben estar de pie mientras toman la dosis y durante unos minutos después.

- 2.1** Inserte el cono de acoplamiento de la jeringa oral contra la parte interior de la mejilla (ver Figura M). Presione lentamente el émbolo hasta el fondo y vierta suavemente la solución oral en la boca (ver Figura N).



Figura M

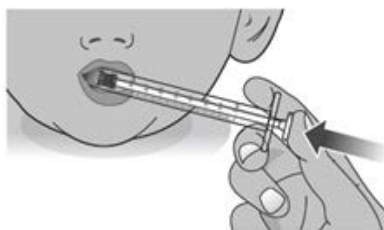


Figura N

- 2.2** Asegúrese de que usted/el niño se traga la dosis. Si no está seguro de si se ha tragado toda la dosis, no administre otra dosis. Espere hasta que llegue la hora de la siguiente dosis.
- 2.3** **Para cerrar el frasco,** vuelva a enroscar el cierre de seguridad a prueba de niños en el frasco girándolo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj) (ver Figura O).



Figura O

- 2.4 Retire el émbolo del cilindro de la jeringa (ver Figura P) y lávelo con agua después de cada uso. Deje secar el émbolo al aire antes de usarlo otra vez.

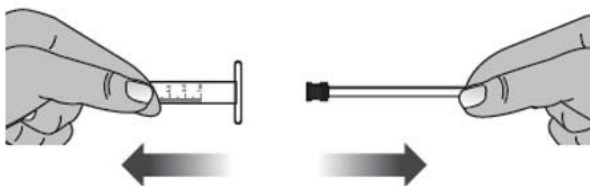


Figura P

- Las jeringas orales se pueden enjuagar con agua, dejar secar al aire y reutilizar durante 130 días.

Si toma más Livmarli del que debe

Informe a su médico si toma más Livmarli del que debe.

Si olvidó tomar Livmarli

- Si han pasado menos de 12 horas desde la última vez que usted o su hijo tomó Livmarli, tome la dosis olvidada lo antes posible. Luego siga tomándola como de costumbre.
- Si han pasado más de 12 horas desde la última dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Livmarli

No interrumpa el tratamiento con Livmarli sin consultar antes a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Se pueden producir los siguientes efectos adversos con este medicamento.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea
- Dolor de estómago (abdominal)

Frecuentes (pueden afectar a hasta de 1 de cada 10 personas)

- Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST)

Estos efectos adversos suelen ser leves o moderados y pueden mejorar durante el tratamiento continuo con Livmarli.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Livmarli

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto el frasco, debe conservarlo por debajo de 30 °C y administrar el medicamento en los 130 días siguientes a la apertura. Transcurridos estos 130 días, se debe desechar el frasco, incluso si no está vacío. Anote la fecha de apertura en el frasco de Livmarli.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Livmarli

- El principio activo es cloruro de maralixibat.
Cada ml de solución contiene cloruro de maralixibat equivalente a 9,5 mg de maralixibat.
- Los demás componentes son propilenglicol (E1520) (ver sección 2 “Livmarli contiene propilenglicol”), edetato disódico (ver sección 2 “Livmarli contiene propilenglicol y sodio”), sucralosa, aroma de uva y agua purificada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Livmarli es una solución oral transparente y de incolora a amarillo claro. Se conserva en frascos de plástico de color ámbar de 30 ml con un adaptador preinstalado y un cierre de seguridad a prueba de niños con un sello de espuma. Los 3 tamaños de jeringas orales (0,5 ml, 1 ml y 3 ml) suministrados en el envase son compatibles con el adaptador preinstalado y el tapón del frasco resellable. Para asegurarse de administrar la dosis correcta de Livmarli, consultar la tabla de la sección 3 (“Cómo tomar Livmarli”) a fin de seleccionar el tamaño correcto de la jeringa oral.

Tamaño del envase

1 frasco de 30 ml con 3 jeringas orales (0,5 ml, 1 ml y 3 ml).

Titular de la autorización de comercialización

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Kingsfordweg 151

1043 GR Amsterdam,

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Limited

Block 7 City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para maralixibat, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el aumento de la actividad de las transaminasas a partir de ensayos clínicos y de informes espontáneos, incluidos 15 casos con una relación temporal estrecha y con una prueba de retirada y una prueba de reexposición positivas, el PRAC considera que una relación causal entre maralixibat y el aumento de la ALT y de la AST es al menos una posibilidad razonable. El PRAC llegó a la conclusión de que la información del producto de los productos que contienen maralixibat se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para maralixibat, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) maralixibat no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.