

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livmarli 9,5 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Livmarli è indicato per il trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a 2 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

Dosi mancate

Se una dose viene dimenticata, ma può essere assunta entro 12 ore dall'orario abituale, questa deve essere assunta quanto prima. Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui la dose è stata dimenticata, la dose deve essere saltata, e il regime posologico originale deve essere ripreso il giorno successivo.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Maralixibat non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o affetti da malattia renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) con necessità di emodialisi. Tuttavia, poiché le concentrazioni plasmatiche sono minime e l'escrezione renale è trascurabile, in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Maralixibat non è stato sufficientemente studiato in pazienti con compromissione epatica. Poiché l'assorbimento è minimo, nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda, tuttavia, un attento monitoraggio nei pazienti affetti da malattia epatica allo stadio terminale o in progressione verso lo scompenso.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Livmarli nei bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Livmarli va somministrato per via orale dal paziente o da un caregiver, utilizzando una siringa per somministrazione orale, prima (fino a 30 minuti) o insieme a un pasto, la mattina.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Negli studi clinici, sono stati riscontrati aumenti di ALT in alcuni pazienti trattati con maralixibat. Tali aumenti sono stati osservati in assenza di incrementi della bilirubina, e il loro significato clinico non è noto. I test di funzionalità epatica devono essere monitorati nei pazienti prima dell'inizio e durante il trattamento con maralixibat.

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

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 364,5 mg di propilene glicole (E1520) per mL di soluzione orale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Non si ritiene che maralixibat possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a maralixibat di donne che allattano è trascurabile. Livmarli può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti di età superiore a 12 mesi (N=86) affetti da ALGS in trattamento con maralixibat per oltre 5 anni nel corso di studi clinici sono state diarrea (36,0 %) e dolore addominale (29,1 %). Anche nei pazienti di età inferiore a 12 mesi (N=8), le reazioni avverse più comuni sono state diarrea e dolore addominale, come osservato nei bambini più grandi affetti da ALGS. In tutto il programma relativo all'ALGS nessuna delle reazioni avverse di diarrea o dolore addominale è risultata grave.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di maralixibat si basa sull'analisi aggregata dei dati ricavati dalla revisione di 5 studi clinici condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni (mediana: 5 anni) affetti da ALGS (N = 86). La durata mediana dell'esposizione è stata di 2,5 anni (intervallo: da 1 giorno a 5,5 anni). Le reazioni avverse ricavate da questa analisi aggregata sono riportate nella Tabella 2.

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

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da ALGS

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Dolore addominale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tutti gli eventi di diarrea riferiti sono stati di gravità da lieve a moderata. In 1 paziente è stata segnalata una reazione avversa grave di dolore addominale. Nella maggior parte dei casi, diarrea e dolore addominale sono insorti nel primo mese di trattamento. La durata mediana della diarrea e del dolore addominale è stata, rispettivamente, di 2 giorni e 1 giorno. Per l'incidenza di diarrea non è stata osservata una relazione tra la risposta e la dose. In 4 pazienti (4,7 %) il trattamento è stato sospeso o la dose è stata ridotta a causa di reazioni avverse gastrointestinali e ciò ha comportato un miglioramento o la risoluzione delle reazioni avverse. Nessuno dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Livmarli a causa di queste reazioni avverse.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

L'assorbimento di maralixibat nel tratto gastrointestinale è minimo, e il sovradosaggio non dovrebbe determinare elevati livelli plasmatici del principio attivo. Dosi singole fino a 500 mg, circa 18 volte superiori alla dose raccomandata, sono state somministrate ad adulti sani senza conseguenze avverse.

In caso di sovradosaggio, devono essere istituite misure generali di supporto e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

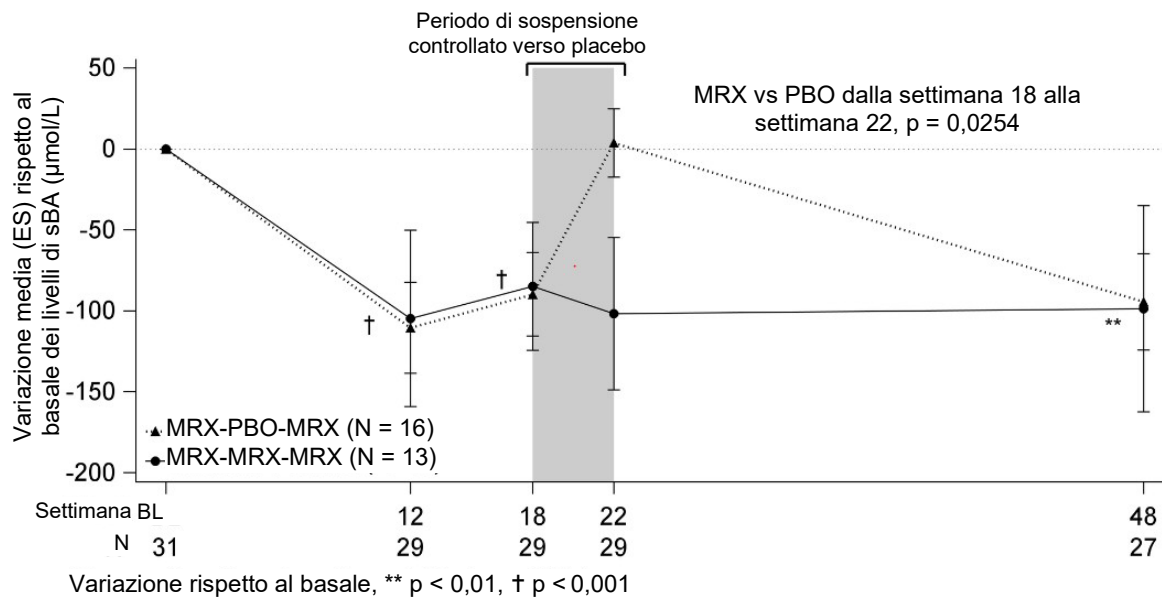
Dopo un periodo iniziale di aumento della dose, della durata di 5 settimane, i pazienti hanno iniziato a ricevere il trattamento in aperto con maralixibat 380 µg/kg una volta al giorno per 13 settimane. Due pazienti hanno interrotto la terapia nel corso di queste prime 18 settimane di trattamento in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

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

Acidi biliari sierici (sBA)

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

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



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

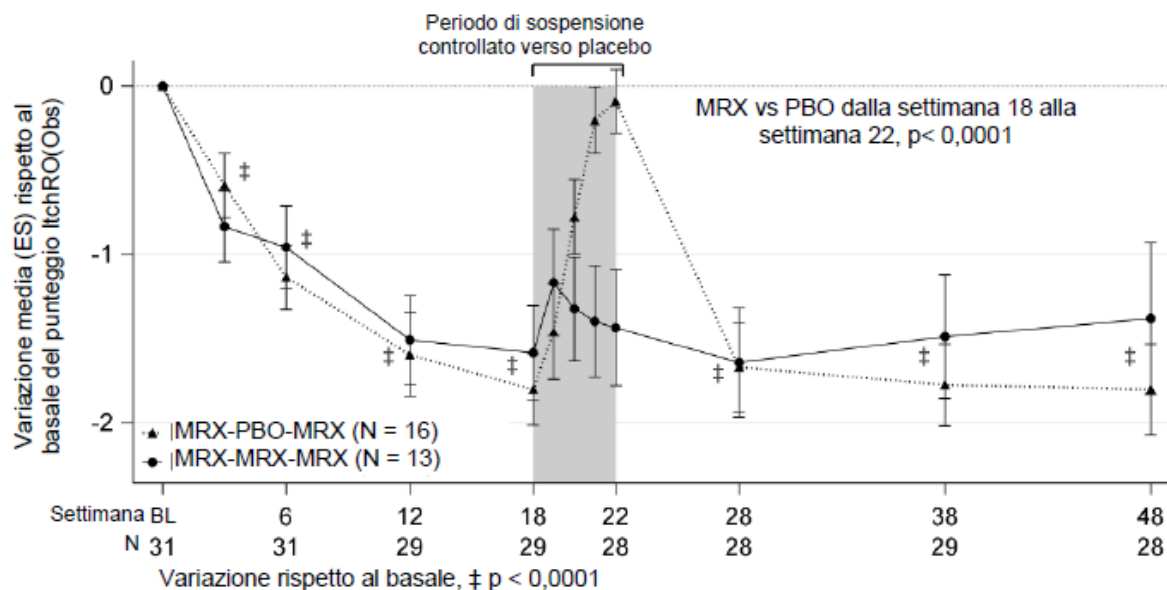
Prurito

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

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

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

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



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

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

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Livmarli in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nei pazienti affetti da ALGS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

di dose terapeutici. La biodisponibilità assoluta stimata è < 1 %.

Effetto del cibo

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni particolari

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

Compromissione epatica

Gli studi clinici su maralixibat hanno coinvolto anche pazienti affetti da ALGS con un certo grado di compromissione epatica. La maggior parte dei pazienti con ALGS presentava un certo grado di compromissione epatica, come da criteri NCI-ODWG, a causa della malattia. Se questa classificazione sia appropriata in un contesto di malattia colestatica e di ALGS per prevedere l'influenza sulla farmacocinetica (PK) del composto, tuttavia, non è ancora chiaro. L'assorbimento di maralixibat è minimo. I dati negli animali indicano che i livelli plasmatici estremamente ridotti sono dovuti al basso assorbimento, non a un effetto di primo passaggio epatico, e che i pazienti affetti da ALGS e con compromissione epatica secondo i criteri NCI-ODWG non presentavano incremento dei livelli plasmatici di maralixibat. La PK di maralixibat, tuttavia, non è stata studiata sistematicamente in pazienti classificati in base ai criteri di Child-Pugh (pazienti con cirrosi e segni di scompenso).

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Potenziale cancerogeno

L'incidenza di adenoma e carcinoma bronchiolo-alveolare è risultata aumentata in seguito alla somministrazione di maralixibat per via orale in maschi di topo TgRasH2, a una dose di 25 mg/kg/die per 26 settimane. Tuttavia, l'incidenza di questi dati a livello polmonare rientrava nell'intervallo dei dati

storici di controllo documentati per questo ceppo di topi, e la rilevanza di tali risultati per l'uomo non è nota. Uno studio di cancerogenicità nel ratto della durata di 2 anni è tuttora in corso.

Compromissione della fertilità

Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità in femmine di ratto trattate con un massimo di 2 000 mg/kg/die per via orale o in maschi di ratto trattati con un massimo di 750 mg/kg/die per via orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole (E1520)
Disodio edetato
Sucralosio
Aroma uva
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la prima apertura

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzato entro 100 giorni. Trascorso tale periodo, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto, insieme al suo contenuto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione:

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le siringhe per somministrazione orale possono essere sciacquate con acqua, lasciate asciugare all'aria e riutilizzate per 100 giorni.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/22/1704/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2022

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