

GUIDE POSOLOGIQUE

DE LIVMARLI® 9,5 mg/ml, solution buvable (maralixibat)
pour le traitement de la Cholestase Intrahépatique Progressive
Familiale (PFIC) chez les patients âgés de 3 mois et plus¹

Informations importantes à lire avant toute prescription de LIVMARLI® 9,5 mg/mL solution buvable

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de LIVMARLI®.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour LIVMARLI®. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. Une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles ayant été délivrée pour LIVMARLI®, Mirum fournira des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la sécurité et l'efficacité de ce médicament. En outre, Mirum réalisera et présentera les résultats d'une étude visant à mieux préciser la sécurité et l'efficacité à long terme du médicament.

Conditions de prescription et de délivrance^{1,2}

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en hépato-gastroentérologie.

Rem Séc.Soc. (65%) - Agréé Coll.

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM _ Date approbation ANSM : Novembre 2024

1. Résumé des caractéristiques du produit LIVMARLI®.

2. Avis de la Commission de la Transparence - 09 octobre 2024





En raison de la présence de propylène glycol dans la solution buvable de LIVMARLI® 9,5 mg/mL solution buvable (maralixibat), Mirum Pharmaceuticals France met les documents suivants à disposition des prescripteurs et des patients afin de limiter les risques importants d'erreur médicamenteuse pouvant résulter d'une posologie erronée chez les patients atteints de PFIC :

➤ **Un Guide posologique**
conçu pour les médecins

➤ **Une Brochure Patient**

**ATTENTION CES DOCUMENTS NE CONCERNENT
QUE L'INDICATION Cholestase Intra hépatique
Progressive Familiale (PFIC)**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de LIVMARLI®.

Deux documents ont été élaborés par Mirum dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de LIVMARLI® 9,5 mg/mL, solution buvable et validés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). A consulter avant toute prescription de LIVMARLI® dans l'indication **Cholestase Intra hépatique Progressive Familiale (PFIC)** :

■ Un guide posologique destiné au médecin prescripteur

Ce guide a été conçu pour vous aider à guider les patients concernant le calendrier d'administration, la posologie, le volume à administrer par dose et la taille de seringue requise pour l'administration. Des instructions de prescription et d'administration claires sont fournies afin d'éviter tout risque d'erreur médicamenteuse.

Vous y trouverez toutes les informations nécessaires pour calculer la dose de LIVMARLI® 9,5 mg/mL, solution buvable à prescrire en fonction de l'âge et du poids du patient, déterminer le volume d'administration, et identifier la seringue à utiliser pour l'administration au patient.

■ Une Brochure Patient

Cette Brochure doit être complétée et remise au patient, au(x) parent(s) ou au(x) aidant(s) dès la première prescription de LIVMARLI® et lors de chaque renouvellement de prescription.

Lors de chaque consultation, vous y consignerez toutes les informations relatives à la prescription de LIVMARLI® (schéma d'administration, dates de début/fin de traitement le cas échéant, le poids du patient, la posologie prescrite, le volume d'administration ainsi que la taille de la seringue à utiliser).

Pour s'assurer que la dose correcte est administrée, des instructions précises doivent être données au patient ou à son entourage, sur le choix de la seringue à utiliser et sur la façon de s'en servir.

Un nouveau Guide posologique et de nouvelles Brochures Patient vous seront remis à chaque actualisation.

Pour toute information concernant ce matériel ou si vous souhaitez recevoir de nouveaux exemplaires, veuillez contacter notre département d'information médicale à l'adresse suivante : MedInfoeu@mirumpharma.com

1. INSTRUCTIONS POUR UNE UTILISATION EN TOUTE SÉCURITÉ DE LIVMARLI®

Veuillez prendre connaissance de ces informations avant toute prescription de LIVMARLI® 9,5 mg/mL solution buvable, et vous référer, pour plus d'informations au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur la Base de Données Publiques des médicaments Accueil - Base de données publique des médicaments ([medicaments.gouv.fr](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)).



<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61952616>

1.1. DÉTERMINATION DE LA POSOLOGIE

La posologie de LIVMARLI® (maralixibat) doit être calculée en fonction de **l'âge et du poids du patient** conformément au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) en vigueur.

LIVMARLI® est indiqué chez les patients atteints de PFIC à partir de l'âge de 3 mois.

Posologie

La dose initiale est de 285 µg/kg une fois par jour (1×/j) et elle peut être augmentée après 1 à 2 semaines à 285 µg/kg deux fois par jour (2×/j, matin et soir). Après 1 à 2 semaines, la dose peut être encore augmentée à 570 µg/kg deux fois par jour si cliniquement justifié et si le traitement est bien toléré.

**En raison de la présence de propylène glycol :
Patient < 5 ans : dose maximale recommandée
285 µg/kg, 2 fois par jour**

Insuffisance Hépatique modérée et/ou Insuffisance Rénale modérée (Clairance de la créatinine CrCl ≥ 30 et < 60 mL/min) :	}> dose maximale recommandée 285 µg/kg, 2 fois/j
Insuffisance Hépatique sévère et/ou Insuffisance Rénale sévère :	}> LIVMARLI® est contre-indiqué

**Le volume maximal pour les patients de 50 kg et plus
est de 6 mL par jour (soit 57 mg de maralixibat) ⁽¹⁾**

Si le traitement est mal toléré, une réduction de la dose ou une interruption du traitement devront être envisagées.

1.2 DÉTERMINATION DU VOLUME À ADMINISTRER ET DE LA SERINGUE À UTILISER

Présentation de LIVMARLI® 9,5mg/mL, solution buvable

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

- Seringue de 0,5 mL graduée (bleu) : nombres inscrits tous les 0,10 mL, principaux traits de graduation tous les 0,05 mL et traits de graduation secondaires tous les 0,01 mL.
- Seringue de 1,0 mL graduée (orange) : nombres inscrits tous les 0,10 mL.
- Seringue de 3,0 mL graduée (vert) : nombres inscrits tous les 0,5 mL et traits de graduation tous les 0,25 mL entre 0,5 mL et 3 mL.

Le type de seringue à utiliser est identifié par une couleur et précisé dans la colonne « Taille de seringue pour administration orale (mL) ». Le type de seringue (0,5 mL, 1 mL ou 3 mL) est adapté pour le volume prescrit, à savoir :



Seringue de 0,5 mL

Seringue de 1 mL

Seringue de 3 mL

Le tableau suivant indique le volume à administrer (en mL) de la solution de LIVMARLI® à 9,5 mg/mL en fonction de la posologie prescrite et du poids du patient ainsi que le type de seringue à utiliser parmi les 3 seringues présentes dans la boîte de LIVMARLI®.

Poids du patient (kg)	285 µg/kg		570 µg/kg	
	Volume à administrer 1 fois/jour ou 2 fois/jour (mL)	Taille de seringue pour administration orale (mL)	Volume à administrer 2 fois/jour (mL)	Taille de seringue pour administration orale (mL)
3	0,1	0,5	0,2	0,5
4	0,1		0,25	
5	0,15		0,3	
6 à 7	0,2		0,4	
8 à 9	0,25		0,5	
10 à 12	0,35		0,6	1
13 à 15	0,4		0,8	
16 à 19	0,5		1	
20 à 24	0,6	1	1,25	3
25 à 29	0,8		1,5	
30 à 34	0,9		2	
35 à 39	1,25	3	2,25	
40 à 49	1,25		2,75	
50 à 59	1,5		3	
60 à 69	2		3	
70 à 79	2,25		3	
80 et plus	2,5		3	

Il est essentiel que le patient, le(s) parent(s) ou l'aidant comprenne parfaitement la dose à administrer, exprimée en volume de solution buvable et puisse se familiariser avec les graduations de la seringue.

Après ouverture, le flacon de LIVMARLI® doit être utilisé dans les 130 jours. Il convient de tenir compte de cette péremption pour le renouvellement de LIVMARLI®.

1.3 POPULATIONS PARTICULIÈRES

Population pédiatrique

En raison de la présence de propylène glycol, la **dose maximale recommandée** de LIVMARLI® 9,5 mg/mL solution buvable chez les patients atteints de PFIC âgés de moins de 5 ans est de **285 µg/kg – 2 fois par jour**.

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale

En raison de la présence de propylène glycol, la **dose maximale recommandée** de LIVMARLI® 9,5 mg/mL solution buvable chez les patients atteints de PFIC qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine CrCl ≥ 30 et < 60 mL/min) est de 285 µg/kg – 2 fois par jour.

Ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale sévère.

1.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI RELATIVES AU PROPYLENE GLYCOL

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

Excipients à effet notoire

PROPYLÈNE GLYCOL

Ce médicament contient 364,5 mg de propylène glycol (E1520) dans chaque mL de solution buvable. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une éventuelle toxicité du propylène glycol.

Une dose de 285 µg/kg de LIVMARLI® entraîne une exposition allant jusqu'à 26 mg/kg/jour de propylène glycol et une dose de 570 µg/kg de LIVMARLI® entraîne une exposition allant jusqu'à 50 mg/kg/jour de propylène glycol.

Les quantités totales de propylène glycol provenant de tous les médicaments et compléments alimentaires, y compris la solution buvable de LIVMARLI®, doivent être prises en compte lors de l'évaluation du risque potentiel de toxicité du propylène glycol, en particulier chez les patients ayant une capacité limitée à métaboliser ou à excréter le propylène glycol (par exemple, les patients de moins de 5 ans ou ceux dont la fonction rénale ou hépatique est réduite).

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat de l'alcool déshydrogénase, tel que l'éthanol, peut augmenter le risque de toxicité du propylène glycol.

1.5 TOLÉRANCE GÉNÉRALE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de LIVMARLI®.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée
		Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ALAT et ASAT augmentées

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, erreur interceptée, ou erreur avérée sans effet à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>



2. INSTRUCTIONS PATIENTS

2.1 INSTRUCTIONS PATIENTS

Avant de prescrire LIVMARLI® à un patient, il est important de transmettre les informations suivantes à votre patient(e), le(s) parent(s) ou les aidants de l'enfant traité et de vous assurer qu'elles ont bien été comprises :

1. Lui rappeler de **lire attentivement la notice présente dans la boîte avant toute administration du médicament.**
2. Lui remettre une **Brochure Patient** qui va contenir toutes les informations concernant la prescription à savoir :
 - Le schéma posologique qui tient compte de l'âge et du poids du patient
 - Une dose d'initiation (**285 µg/kg**) avec une administration une fois par jour (matin)
 - Une éventuelle escalade de dose après 1 à 2 semaines, avec une administration deux fois par jour (**285 µg/kg matin et soir**)
 - Une éventuelle nouvelle escalade de dose après 1 à 2 semaines, avec une augmentation de la posologie à **570 µg/kg – deux fois par jour (matin et soir)**
 - Le poids du patient
 - Le volume à administrer (ml)
 - La fréquence d'administration :
 - Une fois par jour (matin)
 - Deux fois par jour (matin et soir)
 - La taille de la seringue à utiliser

1	2	3	4	5	6
Date de DÉBUT	Date de FIN	Poids (kg)	Dose de LIVMARLI® (en µg)	Volume à administrer (mL) et fréquence (une fois par jour ou deux fois par jour)	Taille de seringues à utiliser (0,5 mL, 1 mL ou 3 mL)

3. Lui demander de rapporter cette brochure à chaque consultation

4. Informer le patient / son entourage :

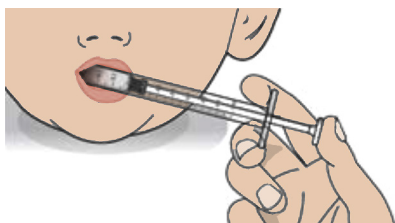
Posologie

- Que la **dose** à administrer est exprimée en **volume de solution buvable** et est adaptée à l'âge et au poids du patient.
- Que le traitement doit être pris au cours du repas ou dans les 30 minutes avant le repas le matin pour une dose quotidienne, ou le matin et le soir pour une dose deux fois par jour.
- Qu'il est important de bien respecter les doses prescrites et l'observance au traitement

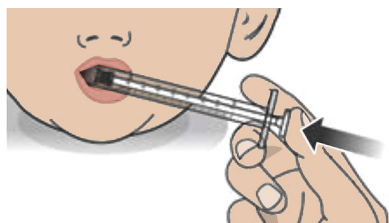
Mode d'administration

- Médicament réservé à la **voie orale**.
- Se reporter aux instructions figurant dans la **notice** présente dans la boîte de LIVMARLI® avant de donner le médicament à l'enfant

Pour rappel :



Insérer l'embout de la seringue pour administration orale dans la bouche, contre l'intérieur de la joue

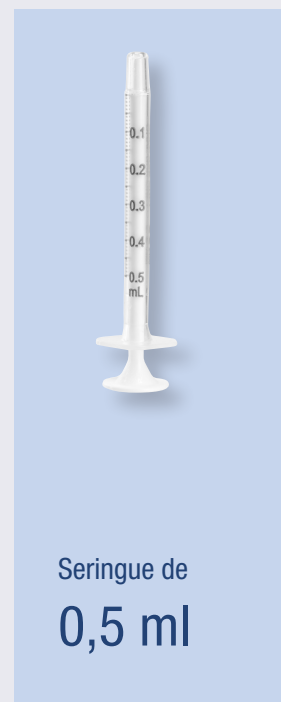


Appuyer lentement sur le piston, jusqu'au bout, pour faire couler délicatement la totalité de la solution buvable dans la bouche

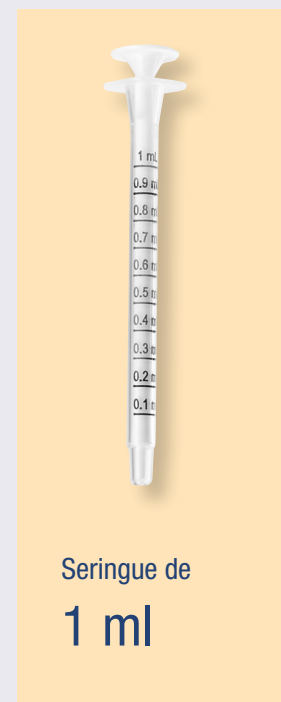
Lire la notice pour des informations complètes concernant le mode d'administration.

Informations sur la seringue à utiliser

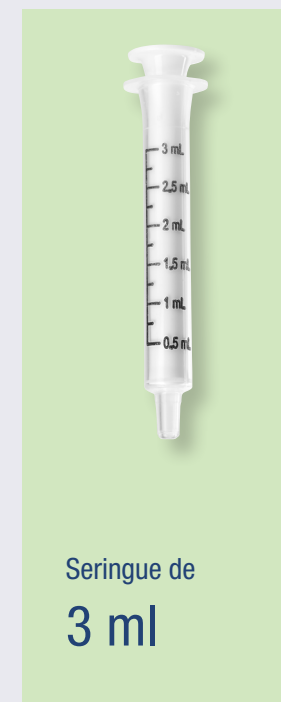
- Présence dans la boîte de 3 seringues de tailles et de graduations différentes.



Seringue de
0,5 ml



Seringue de
1 ml



Seringue de
3 ml

- **N'utiliser que la seringue adaptée au volume de prescription en tenant compte des graduations** conformément aux informations figurant dans la Brochure Patient qui lui est remise.
- Lavage à l'eau entre chaque administration et séchage à l'air libre. Les seringues peuvent être réutilisées pendant 130 jours.

NOTES

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Mirum Pharmaceuticals France s'engage à respecter et faire respecter par l'ensemble de ses collaborateurs, la réglementation applicable en matière de Protection des Données Personnelles.

Le responsable du traitement des données est Mirum Pharmaceuticals France SAS, dont le siège social est situé au 18 boulevard Malesherbes, 75008 Paris, France. A ce titre, Mirum Pharmaceuticals France vous informe que les informations recueillies vous concernant sont destinées à Mirum Pharmaceuticals France et font l'objet d'un traitement dont la finalité est, notamment, de lui permettre de gérer ses relations professionnelles qu'elles soient promotionnelles ou non promotionnelles, notamment en vue de vous proposer des informations liées à votre activité professionnelle dans le respect de la Charte d'activité d'information par démarchage ou prospection pour la promotion de médicaments, et la satisfaction de ses obligations légales. Lorsque le traitement est nécessaire pour vous contacter au sujet d'informations promotionnelles ou marketing, ce traitement sera explicitement basé sur votre consentement, qui peut être retiré à tout moment par le biais de l'adresse e-mail fournie ci-dessous. Post consentement, nos communications seront dirigées vers du marketing direct. Lorsque nous sommes tenus de divulguer vos Données Personnelles aux autorités compétentes, ou en raison de toute obligation légale, le Traitement respectera l'obligation légale à laquelle Mirum Pharmaceuticals France SAS est soumise.

Mirum Pharmaceuticals France peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu'elle met en œuvre après l'anonymisation de vos Données Personnelles. Mirum garantit une protection adéquate de vos Données Personnelles en cas de transfert vers un pays non européen. Mirum Pharmaceuticals France s'assure ainsi de :

➤ Transférer vos données personnelles vers des pays où se trouve le destinataire des données s'ils ont été reconnus comme pouvant les recevoir par la Commission européenne, ou

➤ Lorsqu'un pays n'a pas reçu d'approbation de la Commission européenne, mettre en œuvre des garanties appropriées, telles que les clauses contractuelles types de l'UE (« CCT ») (et l'addendum du Royaume-Uni) et/ou l'accord international de transfert de données (« IDTA »), le cas échéant.

Mirum Pharmaceuticals France collecte et traite vos coordonnées, telles que votre nom, email, numéro de téléphone, adresse professionnelle.

Le traitement de vos données personnelles n'est pas une obligation légale. Cela est plutôt nécessaire pour que nous puissions vous communiquer toute information promotionnelle ou non promotionnelle. Si vous ne consentez pas à nous fournir ces données personnelles, nous ne serons pas en mesure de vous fournir les informations pertinentes.

Mirum Pharmaceuticals France peut partager vos Données Personnelles avec des tiers, dans le cadre des finalités décrites dans le présent avis. En particulier, nous pouvons mettre vos Données Personnelles à la disposition des filiales du groupe Mirum à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Européen.

Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) du 20 juin 2018, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement, de limitation du Traitement de vos Données Personnelles ou de vous opposer au transfert de vos Données Personnelles et ce, dans la limite de la réglementation applicable ou des obligations contractuelles. Il convient de noter que ces droits ne sont pas absolus et qu'ils sont soumis à des limitations légales respectives. Vous pouvez exercer vos droits énoncés ci-dessus et vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement à tout moment en envoyant un courrier électronique au délégué à la protection des données (DPO) de Mirum, que vous pouvez contacter directement à l'adresse suivante :

mirum.dpo@mydata-trust.info. Pour plus d'informations sur l'utilisation et le stockage de vos données personnelles, veuillez consulter notre Politique de confidentialité à l'adresse suivante : **<https://mirumpharma.com/privacy-policy>**

Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL (**www.cnil.fr**) et de définir des directives spécifiques relatives au sort de vos Données Personnelles en cas de décès.

Lorsque le traitement est basé sur votre consentement, vos données personnelles seront conservées jusqu'à ce que ce consentement ait été retiré. Les Données Personnelles ne seront pas conservées dans une base de données active pendant plus de trois (3) ans à compter de la réception de ces Données Personnelles, sauf si votre consentement pour un stockage supplémentaire a été obtenu, ou si Mirum Pharmaceuticals France SAS est soumise à des obligations légales de fournir ces Données Personnelles après la période susmentionnée, ou si cela est nécessaire dans le cadre de la défense d'une action en justice.

Si vous ne souhaitez plus recevoir d'informations relatives à votre activité professionnelle de la part de notre laboratoire, merci d'envoyer un mail à : **privacy@mirumpharma.com**

Mirum Pharmaceuticals France s'engage à respecter et à faire respecter à l'ensemble de

ses collaborateurs la Charte de l'Information par le démarchage ou la prospection visant la promotion des médicaments et le Cadre de Référence de Certification de la Visite Médicale en vigueur.

Les personnes de Mirum Pharmaceuticals France assurant des activités d'information promotionnelles ou non promotionnelles pour le compte de Mirum Pharmaceuticals France sont à la disposition des professionnels de santé pour leur présenter les règles de déontologie et répondre à leurs questions.

Sur demande, elles peuvent vous remettre les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du code de la santé publique sous format papier ou électronique. Vous pouvez également vous adresser directement Mirum Pharmaceuticals France par mail à l'adresse suivante : **medinfoeu@mirumpharma.com**

Conformément aux dispositions de la Charte, vous pouvez nous faire part de votre appréciation de la qualité de la Visite Médicale, notamment en termes de qualité scientifique, d'objectivité, de qualité des informations délivrées ainsi que de l'organisation et de fréquences des visites auprès de Mirum Pharmaceuticals France - Pharmacien Responsable - 18 boulevard Malesherbes, 75008 Paris ou à l'adresse mail suivante : **qualiteMPF@mirumpharma.com**

Titulaire de l'AMM

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 1511043 GR Amsterdam – Pays-Bas

Exploitant

Mirum Pharmaceuticals France SAS
18 boulevard Malesherbes - 75008 Paris

Pharmacovigilance – Information Médicale et Réclamation qualité :

medinfoeu@mirumpharma.com
Tél : 0805 98 78 78 (numéro vert gratuit) ou 01 85 14 93 17

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la Base de Données Publiques des médicaments à l'adresse suivante :



[https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
extrait.php?specid=61952616](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61952616)

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, erreur interceptée, ou erreur avérée sans effet auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>



© 2024 - Mirum Pharmaceuticals, France
Tous droits réservés. Reproduction interdite.

