

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 364,5 mg Propylenglycol (E1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Livmarli wird angewendet zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Livmarli ist unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Therapie cholestatischer Lebererkrankungen einzuleiten.

#### Dosierung

Die empfohlene Zieldosis beträgt 380 µg/kg einmal täglich. Die Anfangsdosis beträgt 190 µg/kg einmal täglich und sollte nach einer Woche auf 380 µg/kg einmal täglich erhöht werden. In Tabelle 1 ist die Dosis für jede Gewichtsgruppe in ml Lösung angegeben. Bei schlechter Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion von 380 µg/kg pro Tag auf 190 µg/kg/Tag oder eine Behandlungsunterbrechung erwogen werden. Je nach Verträglichkeit kann eine erneute Dosisescalation versucht werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis für Patienten über 70 kg beträgt 3 ml (28,5 mg).

**Tabelle 1: Individuelle Dosierung nach Körpergewicht des Patienten**

Körpergewicht des Patienten (kg)	Tag 1 bis 7 (190 µg/kg einmal täglich)		Ab Tag 8 (380 µg/kg einmal täglich)	
	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)	Volumen einmal täglich (ml)	Größe der Applikationsspritze für Lösung zum Einnehmen (ml)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
70 oder mehr	1,5		3	

Eine alternative Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen nach 3 Monaten ununterbrochener täglicher Behandlung mit Maralixibat kein Behandlungserfolg festgestellt werden kann.

#### Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wurde, die Einnahme jedoch innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit erfolgen kann, ist sie sobald wie möglich nachzuholen. Falls die Einnahme länger als 12 Stunden versäumt wird, ist diese Dosis auszulassen und die Einnahme am folgenden Tag zur gewohnten Zeit fortzusetzen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (TNI), die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Plasmakonzentrationen und der vernachlässigbaren renalen Exkretion ist bei diesen Patienten jedoch keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Maralixibat wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der minimalen Resorption ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz oder Übergang zur Dekompensation ist allerdings eine engmaschige Überwachung empfohlen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livmarli bei Kindern unter 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Livmarli wird von einer Betreuungsperson oder vom Patienten selbst oral über eine Applikationsspritze zur Verabreichung einer oralen Lösung verabreicht. Die Einnahme kann vor (bis zu 30 Minuten) oder zusammen mit einer Mahlzeit am Morgen erfolgen.

Das Einmischen von Livmarli Lösung zum Einnehmen in Nahrung oder Flüssigkeit wurde nicht untersucht und ist vor der Verabreichung zu vermeiden.

Mit jeder Flasche Livmarli werden drei Applikationsspritzen zur Verabreichung einer oralen Lösung (0,5 ml, 1 ml, 3 ml) mitgeliefert. In Tabelle 1 ist für jede Gewichtsgruppe die korrekte Größe der Applikationsspritze angegeben.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Maralixibat wirkt durch die Hemmung des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT, Ileal Bile Acid Transporter) und die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Daher können Erkrankungen, Arzneimittel oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren beeinträchtigen, die Wirksamkeit von Maralixibat beeinflussen..

Diarrhoe tritt bei Einnahme von Maralixibat als sehr häufige Nebenwirkung auf (Abschnitt 4.8). Diarrhoe kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sind regelmäßig zu überwachen, damit während der Diarrhoe-Episoden eine angemessene Hydrierung sichergestellt werden kann.

Patienten mit chronischer Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

In klinischen Studien wurde bei einigen Patienten unter Maralixibat ein Anstieg der ALT beobachtet. Diese Erhöhungen wurden in Abwesenheit eines Bilirubinanstiegs beobachtet und seine klinische Relevanz ist nicht bekannt. Leberfunktionstests sollten bei Patienten vor Beginn und während der Behandlung mit Maralixibat überwacht werden.

Für alle Patienten wird vor Einleitung der Behandlung mit Livmarli eine Bestimmung der Konzentration der fettlöslichen Vitamine (FSV) Vitamin A, D, E und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen mit deren Überwachung gemäß klinischer Standardpraxis während der Behandlung. Bei Diagnose eines FSV-Mangels sollte eine Ergänzungstherapie verschrieben werden.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol (E1520) pro ml Lösung zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Maralixibat ein OATP2B1-Inhibitor ist. Eine Abnahme der oralen Resorption von OATP2B1-Substraten (z. B. Fluvastatin oder Rosuvastatin) aufgrund der OATP2B1-Hemmung im Gastrointestinaltrakt kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Wirkung von OATP2B1-Substraten ist ggf. zu erwägen.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Maralixibat auch ein CYP3A4-Inhibitor ist. Ein Anstieg der Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam, Simvastatin) kann daher nicht ausgeschlossen werden, und bei gleichzeitiger Verabreichung solcher Substanzen ist Vorsicht geboten.

Als Inhibitor der Gallensäureresorption wurde Maralixibat in Bezug auf das Interaktionspotenzial mit der Gallensäure Ursodeoxycholsäure (UDCA) nicht umfassend beurteilt.

Maralixibat wird zu einem minimalen Teil resorbiert, nicht in relevantem Ausmaß metabolisiert und ist kein Substrat von aktiven Substanztransportern; daher sind keine anderen Arzneimittel bekannt, die den Zustand von Maralixibat bei gleichzeitiger Verabreichung beeinflussen.

Es ist nicht bekannt, dass Maralixibat bei Patienten andere Cytochrome P450 hemmt oder induziert; daher wird Maralixibat voraussichtlich die Disposition von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln nicht durch diese Mechanismen beeinflussen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maralixibat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf den Fötus während der Schwangerschaft hat, weil eine systemische Exposition durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Livmarli während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es wird angenommen, dass Maralixibat keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau durch Maralixibat vernachlässigbar ist. Livmarli kann während der Stillzeit angewendet werden.

##### Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Maralixibat auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Livmarli hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung bei ALGS-Patienten in einem Alter von über 12 Monaten (n = 86), die in klinischen Studien über einen Zeitraum von 5 Jahren mit Maralixibat behandelt wurden, war Diarrhoe (36,0 %), gefolgt von Abdominalschmerz (29,1 %). Bei Patienten, die jünger als 12 Monate waren (n = 8), waren die häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls Diarrhoe und Abdominalschmerz, ähnlich wie bei den älteren Kindern mit ALGS. Im gesamten ALGS-Programm war keine dieser beiden Nebenwirkungen schwerwiegend.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Maralixibat basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten aus 5 klinischen Studien an ALGS-Patienten (n = 86) im Alter von 1 bis 17 Jahren (medianes Alter 5 Jahre). Die mediane Expositionsdauer betrug 2,5 Jahre (Spanne: 1 Tag bis 5,5 Jahre). Tabelle 2 enthält die gemeldeten Nebenwirkungen aus dieser gepoolten Analyse.

Die Nebenwirkungen bei ALGS-Patienten, die mit Maralixibat behandelt wurden, sind nachstehend gemäß MedDRA (Systemorganklassen und Häufigkeit) aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit ALGS behandelten Patienten**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Alle gemeldeten Diarrhoe-Fälle waren leicht bis mittelschwer; bei 1 Patienten wurde Abdominalschmerz als schwere Nebenwirkung gemeldet. Die Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe und Abdominalschmerz lag in den meisten Fällen innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Die mediane Dauer betrug 2 Tage für Diarrhoe und 1 Tag für Abdominalschmerz. Bezüglich der Inzidenz von Diarrhoe wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei 4 Patienten (4,7 %) wurde die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert, aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen, was zur Besserung oder zum Abklingen der Nebenwirkungen führte. Kein Patient setzte Livmarli aufgrund dieser Nebenwirkungen ab.

Wenn Diarrhoe und/oder Abdominalschmerz anhalten und keine andere Ätiologie vorliegt, ist eine Unterbrechung der Verabreichung von Livmarli oder eine Dosisreduktion zu erwägen. Der Patient muss auf eine Dehydratation überwacht und sofort behandelt werden. Wenn die Verabreichung von Livmarli unterbrochen wurde, kann die Behandlung entsprechend der Verträglichkeit wieder aufgenommen werden, sobald sich die Diarrhoe oder der Abdominalschmerz gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Maralixibat wird zu einem minimalen Anteil im Gastrointestinaltrakt resorbiert und es ist nicht zu erwarten, dass eine Überdosierung zu hohen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs führt. Bei gesunden Erwachsenen hatte die Verabreichung von Einzeldosen bis zu 500 mg (etwa das 18-fache der empfohlenen Dosis) keinerlei unerwünschte Folgen.

Im Falle einer Überdosis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen und der Patient ist auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, andere Mittel zur Gallentherapie, ATC-Code: A05AX04

#### Wirkmechanismus

Maralixibat ist ein minimal resorbierter, reversibler, stark wirksamer, selektiver Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT).

Maralixibat wirkt lokal im distalen Ileum, wo es die Wiederaufnahme von Gallensäuren verringert und deren Clearance über das Kolon verstärkt, wodurch die Konzentration der Gallensäuren im Serum absinkt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Maralixibat bei ALGS-Patienten wurde in einer 48-wöchigen Studie untersucht. Die Studie umfasste eine 18-wöchige offene Behandlungsphase mit Maralixibat (Run-In-Phase), eine 4-wöchige doppelblinde, randomisierte Absetzphase (Randomised Withdrawal) und eine langfristige offene Verlängerungsphase.

Einunddreißig pädiatrische ALGS-Patienten mit Cholestase und Pruritus wurden aufgenommen; 90,3 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Aufnahme wenigstens ein Arzneimittel gegen Pruritus (74,2 % der Patienten erhielten Rifampicin und 80,6 % erhielten Ursodeoxycholsäure). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während der Studie war erlaubt, allerdings waren in den ersten 22 Wochen keine Dosisanpassungen gestattet. Alle Patienten hatten ALGS aufgrund einer JAGGED1-Mutation.

Die Ausschlusskriterien umfassten die chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, anamnestisch bekannte oder bestehende Erkrankungen, die sich bekanntermaßen auf die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung von Arzneimitteln einschließlich des Gallensalzmetabolismus im Darm auswirken, sowie chronische Diarrhoe, die eine intravenöse Flüssigkeits- oder Ernährungsintervention erfordert.

Nach einer initialen 5-wöchigen Dosisescalationsphase erhielten die Patienten über 13 Wochen einmal täglich eine offene Behandlung mit Maralixibat 380 µg/kg; zwei Patienten brachen in diesen ersten 18 Wochen die offene Run-In-Behandlung ab. Die 29 Patienten, die die offene Run-In-Phase abgeschlossen hatten, wurden anschließend randomisiert und setzten in der 4-wöchigen doppelblinden, randomisierten Absetzphase von Woche 19-22 entweder die Behandlung mit Maralixibat fort oder erhielten ein entsprechendes Placebo (n = 16 Placebo, n = 13 Maralixibat). Alle 29 Patienten schlossen die verblindete, randomisierte Absetzphase ab; anschließend erhielten alle Patienten bis zu 48 Wochen einmal täglich Maralixibat 380 µg/kg. Bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, wurde eine Dosisescalation ähnlich der initialen Eskalation durchgeführt.

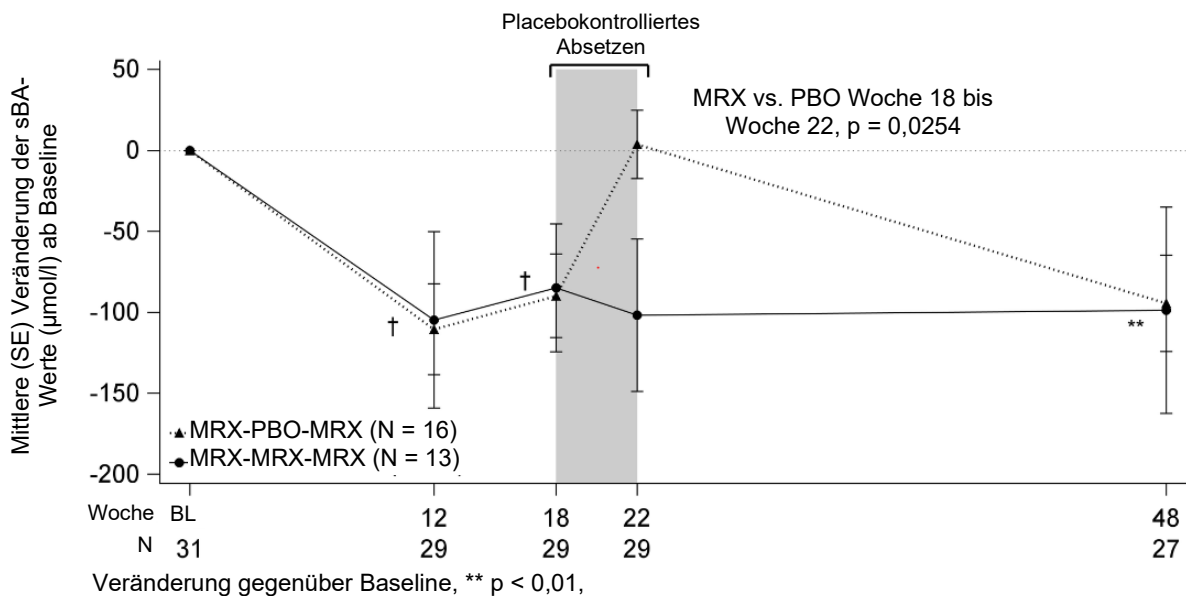
Das mediane Alter der randomisierten Patienten betrug 5 Jahre (Spannweite: 1 bis 15 Jahre), und 66 % waren männlich. Die Mittelwerte (Standardabweichung [SD]) der Leberparameter zu Baseline waren wie folgt: Serum-Gallensäure (sBA) 280 (213) µmol/l, Aspartataminotransferase (AST) 158 (68) E/l, Alaninaminotransferase (ALT) 179 (112) E/l, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) 498 (399) E/l, und Gesamtbilirubin (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

#### Serumgallensäuren (sBA)

Eine statistisch signifikante Reduktion des Mittelwerts (SD) der sBA gegenüber Baseline von 88 (120) bzw. 96 (166,6) µmol/l wurde in Woche 18 und Woche 48 beobachtet, wenn die Patienten Maralixibat erhielten. Am Ende der placebokontrollierten Phase wurde eine statistisch signifikante Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (SE) zwischen Maralixibat und Placebo für die Veränderung der sBA von

Woche 18 bis Woche 22 nachgewiesen (-114 [48,0]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,025$ ). Wenn in der Placebogruppe nach dem Ende der Absetzphase die Behandlung mit Maralixibat wieder aufgenommen wurde, sanken die sBA auf die zuvor unter Maralixibat gemessenen Werte (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: Mittlere ( $\pm$  SE) Veränderung der sBA-Werte gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 48, alle Patienten**



MRX = Maralixibat; PBO = Placebo; SE = Standardfehler; BL = Baseline

### Pruritus

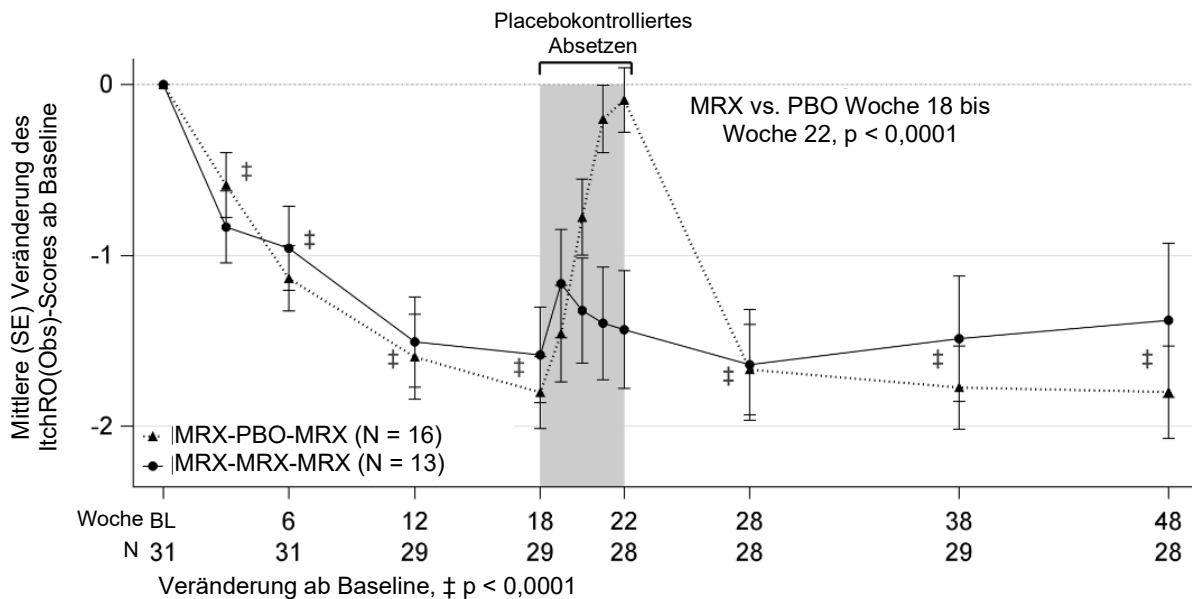
Der Pruritus-Schweregrad wurde an der gesamten Studienpopulation ( $n = 31$ ) mittels Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs]) Score beurteilt. Der ItchRO-Score ist eine validierte Skala von 0-4, die von den Betreuungspersonen (0 = nicht vorhanden bis 4 = sehr stark) ausgefüllt wird, wobei Änderungen von  $\geq 1,0$  sich als klinisch bedeutsam erwiesen haben. Gemessen wurden die Veränderungen im Schweregrad des Juckreizes zwischen den mit Maralixibat und den mit Placebo behandelten Teilnehmern während der randomisierten Absetzphase sowie die Veränderungen vom Ausgangswert bis zur Woche 18 und zur Woche 48. Der mittlere ItchRO(Obs)-Score zu Baseline betrug 2,9.

Die Patienten unter Maralixibat zeigten eine klinisch bedeutsame Veränderung und statistisch signifikante Reduktionen des ItchRO(Obs) um 1,7 und 1,6 Punkte von Baseline bis Woche 18 bzw. Woche 48.

In der placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase blieb die Reduktion des Pruritus bei Patienten unter Maralixibat erhalten, während der Pruritus-Score in der Placebo-Gruppe wieder auf die Baseline-Werte anstieg. Die Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (SE) zwischen Maralixibat und Placebo für die Veränderung des Pruritus von Woche 18 bis Woche 22 (-1,5 [0,3]; 95%-KI: -2,1 bis -0,8;  $p < 0,0001$ ; siehe Abbildung 2) war statistisch signifikant. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Maralixibat trat bei den Patienten der Placebogruppe eine Besserung des Pruritus beim Besuchstermin in Woche 28 ein. Bei den Patienten unter Maralixibat wurde die anhaltende Reduktion des Pruritus bis zu 48 Wochen hinaus nachgewiesen.



**Abbildung 2: Veränderung des ItchRO(Obs) Weekly Average Morning Severity Score gegenüber Baseline für jede randomisierte Behandlungsgruppe im Zeitverlauf bis einschließlich Woche 48, alle Patienten**



MRX = Maralixibat; PBO = Placebo; SE = Standardfehler; BL = Baseline

Während der Behandlung mit Maralixibat wurden unterschiedlich starke Verbesserungen des Cholesterinspiegels und des Schweregrads der Xanthome beobachtet.

Es wird erwartet, dass der Wirkmechanismus von Maralixibat zur Verhinderung der Wiederaufnahme von Gallensäuren in allen Altersgruppen ähnlich ist. Die Wirksamkeit bei Patienten mit ALGS im Alter von unter 12 Monaten ist nur begrenzt nachgewiesen. In einer offenen, einarmigen Studie an 8 Patienten im Alter von 2 bis 10 Monaten mit ALGS betrug die Veränderung des Pruritus, bewertet mit der Clinician Scratch Scale (wobei 0 = keine und 4 = kutane Mutilation, Blutungen und Narbenbildung erkennbar sind) in Woche 13 durchschnittlich (SD; Median; Spannweite) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 bis 3,0) und bei sBA im Mittel (SD; Median; Spannweite) -88,91  $\mu\text{mol/l}$  (113,348; -53,65; -306,1 bis 14,4). Bei zwei Patienten verbesserten sich sowohl der Pruritus als auch die sBA.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Livmarli eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Patienten mit ALGS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Der Wirkungsort von Maralixibat liegt im Lumen des Dünndarms, daher sind Plasmakonzentrationen von Maralixibat nicht erforderlich und für die Wirksamkeit nicht relevant. Maralixibat wird minimal resorbiert, und Plasmakonzentrationen liegen nach Einmal- oder Mehrfachgabe in therapeutischen Dosisstärken häufig unter der Nachweisgrenze (0,25 ng/ml). Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf < 1 % geschätzt.

### Auswirkung von Nahrung

Die Resorption von Maralixibat ist im Verhältnis höher, wenn die Verabreichung im nüchternen Zustand erfolgt, allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund der Auswirkung von Nahrung erforderlich. Maralixibat kann vor (bis zu 30 Minuten) oder während einer Mahlzeit am Morgen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

Maralixibat zeigt *in vitro* eine hohe Bindung (91 %) an humanes Plasma.

In einer klinischen ADME-Studie mit [<sup>14</sup>C] Maralixibat lag die zirkulierende Radioaktivität bei allen Messzeitpunkten unterhalb der Nachweisgrenze. Es wurde keine offensichtliche Akkumulation von Maralixibat beobachtet.

### Biotransformation

Im Plasma wurden keine Metaboliten nachgewiesen und Maralixibat unterliegt auch einem minimalen Metabolismus im Gastrointestinaltrakt.

### Elimination

Maralixibat wird vorwiegend als nicht metabolisierte Stammverbindung in den Fäzes ausgeschieden, wobei 0,066 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden werden.

### Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Maralixibat zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Klinische Studien zu Maralixibat umfassten auch ALGS-Patienten mit einigen Stadien der eingeschränkten Leberfunktion. Bei den meisten ALGS-Patienten lagen aufgrund der Erkrankung verschiedene Grade der eingeschränkten Leberfunktion gemäß NCI-ODWG-Klassifizierung vor. Ob diese Klassifizierung allerdings bei cholestatischen Erkrankungen und ALGS geeignet ist, um den Einfluss der PK auf die Substanz vorherzusagen, ist unklar. Maralixibat wird minimal resorbiert und tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass die sehr niedrigen Plasmakonzentrationen auf die geringe Resorption zurückzuführen sind und keinen First-Pass-Effekt in der Leber darstellen; die Plasmakonzentrationen von Maralixibat waren bei ALGS-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gemäß NCI-ODWG nicht erhöht. Bei Patienten mit Child-Pugh-Klassifizierung (Patienten mit Zirrhose und Anzeichen einer Dekompensation) wurde die PK von Maralixibat allerdings nicht systematisch untersucht.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die PK von Maralixibat wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich TNI oder Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, untersucht. Aufgrund der geringen systemischen Exposition und der fehlenden Ausscheidung über den Urin ist jedoch nicht zu erwarten, dass die eingeschränkte Nierenfunktion einen Einfluss auf die PK von Maralixibat hat.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, sekundären Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Fertilität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, und zur juvenilen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Kanzerogenes Potential

Bei männlichen TgRasH2-Mäusen wurden nach oraler Verabreichung von 25 mg/kg/Tag Maralixibat über 26 Wochen höhere Inzidenzen von bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen festgestellt, jedoch lag die Inzidenz dieser Lungenbefunde im dokumentierten Bereich der historischen Kontrolldaten für den Mausstamm. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt. Eine 2-jährige Kanzerogenitätsstudie an Ratten ist noch nicht abgeschlossen.

#### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei weiblichen Ratten, die oral bis zu 2 000 mg/kg/Tag erhielten und bei männlichen Ratten, die oral bis zu 750 mg/kg/Tag erhielten, wurde keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Propylenglycol (E1520)  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Sucralose  
Trauben-Aroma  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

#### Nach Anbruch

Nach Anbruch der Flasche darf das Arzneimittel nicht über 30 °C gelagert werden und ist innerhalb von 100 Tagen zu verwenden. Danach ist die Flasche mit Inhalt zu entsorgen, auch wenn sie noch nicht leer ist.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Bernsteinfarbene 30-ml-PET-Flasche mit vormontiertem LDPE-Adapter und kindergesichertem HDPE-Verschluss mit Schaumstoffdichtung, enthält 30 ml Lösung zum Einnehmen.

### Packungsgrößen:

Jede Packung enthält eine 30-ml-Flasche und drei beige packte, mehrfach verwendbare Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml) mit folgender Skalierung:

- 0,5-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,1 ml, längere Strichmarkierung in 0,05-ml-Schritten, kürzere Strichmarkierung in 0,01-ml-Schritten.
- 1-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,1 ml-Schritt.
- 3-ml-Polypropylenspritze mit weißem Spritzenkolben: Ziffern pro 0,5 ml-Schritt, Strichmarkierung in 0,25-ml-Schritten zwischen 0,5 ml und 3 ml.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Applikationsspritzen können mit Wasser gespült, an der Luft getrocknet und 100 Tage benutzt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1704/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur weitergehenden Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von cholestatischem Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH die Studie LEAP (MRX-311) entsprechend dem vereinbarten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse einreichen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat bei der Behandlung von Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) wird der MAH jährlich aktualisierte Informationen über alle neuen Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Maralixibat vorlegen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Maralixibat

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Propylenglycol (E1520). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

Eine Flasche mit 30 ml

Drei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml, 3 ml)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Anbruch der Flasche: Innerhalb von 100 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. 100 Tage nach Anbruch entsorgen.

Erstmals geöffnet am: \_\_/\_\_/\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.  
Kingsfordweg 151  
1043 GR Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1704/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Livmarli

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Maralixibat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Propylenglycol. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösung zum Einnehmen.

30 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

Nach Anbruch der Flasche: Innerhalb von 100 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30 °C lagern. 100 Tage nach Anbruch entsorgen.

Erstmals geöffnet am: \_\_/\_\_/\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mirum Pharmaceuticals International B.V.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1704/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Livmarli 9,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen Maralixibat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Livmarli und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Livmarli beachten?
3. Wie ist Livmarli einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Livmarli aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Livmarli und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Livmarli?

Livmarli enthält den Wirkstoff Maralixibat. Er hilft, Substanzen aus dem Körper zu entfernen, die als Gallensäuren bezeichnet werden.

Gallensäuren finden sich in der Galle, einer Verdauungsflüssigkeit, die von der Leber gebildet wird. Die Gallensäuren gelangen von der Leber in den Darm, wo sie die Verdauung der Nahrung unterstützen. Danach wandern sie wieder in die Leber zurück.

##### Wofür wird Livmarli angewendet?

Livmarli wird zur Behandlung des cholestatischen Juckreiz bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab einem Alter von 2 Monaten angewendet.

ALGS ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung, die zu einer Ansammlung der Gallensäuren in der Leber führen kann. Die Bezeichnung dafür ist Cholestase. Die Cholestase kann sich mit der Zeit verschlimmern und verursacht häufig starken Juckreiz, Fettablagerungen unter der Haut (Xanthome), Wachstumsverzögerung und Müdigkeit.

##### Wie wirkt Livmarli (Maralixibat)?

Maralixibat wirkt, indem es die Ansammlung von Gallensäuren in der Leber reduziert. Dies geschieht, indem es den Rücktransport der Gallensäuren in die Leber verhindert, nachdem sie ihre Aufgabe im Darm erfüllt haben. So können die Gallensäuren mit dem Stuhl aus dem Körper ausgeschieden werden.

## 2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Livmarli beachten?

### **Livmarli darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Maralixibat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich Ihr Durchfall verschlimmert, während Sie Livmarli einnehmen. Wenn bei Ihnen Durchfall auftritt, trinken Sie viel, damit Sie nicht austrocknen (dehydrieren).

Unter der Behandlung mit Livmarli können Leberfunktionstests erhöhte Leberenzymwerte anzeigen. Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird der Arzt Ihre Leberfunktion untersuchen, um festzustellen, wie gut Ihre Leber arbeitet. Ihr Arzt wird regelmäßige Kontrollen zur Überwachung Ihrer Leberfunktion durchführen.

Unter Umständen führt Ihr Arzt vor und während der Behandlung mit Livmarli Blutuntersuchungen durch, um die INR zu kontrollieren (International Normalised Ratio, das ist ein Labortest zur Überwachung Ihres Blutungsrisikos) und die Konzentration bestimmter Vitamine zu ermitteln, die im Körperfett gespeichert werden (Vitamin A, D, E und K). Wenn Ihre Vitaminwerte niedrig sind, empfiehlt Ihr Arzt vielleicht die Einnahme von Vitaminpräparaten.

Manche Erkrankungen, Arzneimittel oder Operationen können die Geschwindigkeit, mit der sich Ihre Nahrung durch den Darm bewegt, beeinflussen. Die Bewegungen der Gallensäuren zwischen Leber und Darm können davon auch betroffen sein. All das kann die Wirkung von Maralixibat beeinträchtigen. Vergewissern Sie sich, dass Ihr Arzt über Ihre Erkrankungen, Arzneimittel und vergangenen Operationen Bescheid weiß.

### **Kinder**

Livmarli wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Monaten empfohlen. Es ist nämlich nicht bekannt, ob die Anwendung in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

### **Einnahme von Livmarli zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Fluvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin (Arzneimittel zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels im Blut)
- Midazolam (ein Arzneimittel, das zur Beruhigung oder zur Einleitung des Schlafes verwendet wird)
- Ursodeoxycholsäure (ein Arzneimittel zur Behandlung von Lebererkrankungen)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie Livmarli nicht einnehmen.

Livmarli kann während der Stillzeit eingenommen werden. Es gelangt nicht in den Blutstrom, und daher ist ein Übergang in die Muttermilch nicht zu erwarten. Halten Sie sich jedoch immer an die Anweisungen des Arztes.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Livmarli hat keinen oder einen sehr geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.



### **Livmarli enthält Propylenglycol und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 364,5 mg Propylenglycol pro ml entsprechend etwa 10 µg/kg.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Livmarli einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel wird eingenommen?**

- Die Dosis Livmarli, die Sie erhalten, ist vom Körpergewicht abhängig. Ihr Arzt wird Ihre Dosis berechnen und Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen und welche Größe der Applikationsspritzen Sie verwenden müssen.
- Die Zieldosis beträgt 380 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich.
- Die Anfangsdosis beträgt 190 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich.
- Nach einer Woche wird die Dosis auf 380 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich erhöht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie die Dosis erhöhen können. Er wird Ihnen auch mitteilen, wie viel Sie dann einnehmen und welche Spritze Sie für die höhere Dosis verwenden sollen.

#### **Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?**

Sie können Livmarli zusammen mit Nahrung oder auf leeren Magen bis zu 30 Minuten vor der Mahlzeit am Morgen einnehmen.

Verabreichen Sie die Dosis mit der Applikationsspritze in den Mund und schlucken sie (siehe Abbildung M).

Mischen Sie die Lösung zum Einnehmen nicht mit Nahrung oder Flüssigkeit.

Orientieren Sie sich an der folgenden Tabelle, um sicherzustellen, dass Sie für die Ihnen verschriebene Dosis die richtige Größe der Applikationsspritze verwenden:

<b>Verschriebene Dosis (ml)</b>	<b>Größe der Applikationsspritze (ml)</b>
0,1 bis 0,5	0,5
0,6 bis 1	1
1,25 bis 3	3

### **Einnahme einer Dosis dieses Arzneimittels**

#### **Schritt 1: Dosis entnehmen**

- 1.1** Zum Öffnen der Flasche entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss, indem Sie fest darauf drücken und ihn nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung A). Werfen Sie den kindergesicherten Verschluss nicht weg, da Sie die Flasche nach der Entnahme Ihrer Dosis wieder damit verschließen müssen.



**Abbildung A**

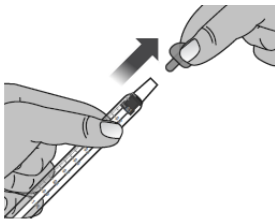
**1.2** Vergewissern Sie sich, dass Sie für die Ihnen verschriebene Dosis die richtige Größe der Applikationsspritze verwenden (siehe obige Tabelle). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Spritzengröße Sie verwenden müssen.

- Wenn Sie eine neue Applikationsspritze verwenden, nehmen Sie diese aus der Hülle (siehe Abbildung B). Entsorgen Sie die Hülle im Haushaltsabfall.
- Wenn Sie eine bereits gebrauchte Applikationsspritze verwenden, prüfen Sie, ob diese gereinigt wurde und trocken ist (Anleitung zum Reinigen siehe 2.4).



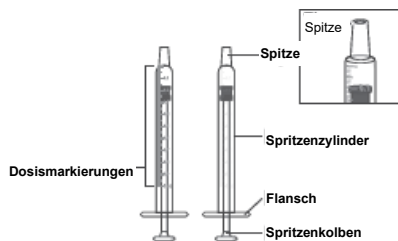
**Abbildung B**

- Wenn sich auf der Applikationsspritze eine Schutzkappe befindet, entfernen Sie diese und entsorgen Sie sie im Haushaltsabfall (siehe Abbildung C).



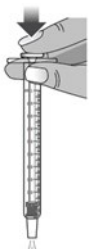
**Abbildung C**

Die Spritze hat Dosismarkierungen auf dem Spritzenkörper. An einem Ende befindet sich eine Spitze, die in die Flasche mit dem Arzneimittel eingeführt wird. Am anderen Ende befinden sich ein Flansch und der Spritzenkolben, mit dem das Arzneimittel zur Verabreichung aus der Spritze herausgedrückt wird (siehe Abbildung D).



**Abbildung D**

**1.3** Drücken Sie den Spritzenkolben ganz herunter, um Luft aus der Spritze zu entfernen (siehe Abbildung E).



**Abbildung E**

- 1.4 Kontrollieren Sie, ob der Verschluss von der Flasche entfernt wurde, und führen Sie die Spitze der Spritze in die aufrecht stehende Flasche ein. Die Spitze der Spritze muss fest in der Flaschenöffnung sitzen (siehe Abbildung F).

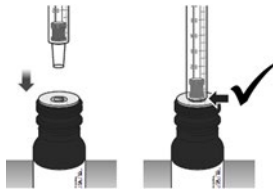


Abbildung F

- 1.5 Drehen Sie die Flasche mit der eingeföhrtten Spritze um (siehe Abbildung G).

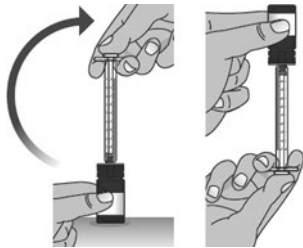


Abbildung G

- 1.6 Zur Entnahme einer Dosis ziehen Sie den Kolben langsam zuröck, bis er genau mit der Markierung der verschriebenen Dosis auf dem Spritzenkörper übereinstimmt (siehe Abbildung H). Es könnten zwei Arten von Spritzenkolben (mit flacher oder mit spitz zulaufender Spitze) mitgeliefert werden (siehe Abbildung I unter 1.6). Abbildung I zeigt, wie der Kolben mit der verschriebenen Dosis in Übereinstimmung gebracht wird. Bei einem Kolben mit flacher Spitze muss das flache Ende des Kolbens mit der Markierung der verschriebenen Dosis auf dem Spritzenkörper übereinstimmen (Abbildung I.a.). Bei einem Kolben mit spitz zulaufender Spitze muss der flache, breite Teil unter der Spitze mit der richtigen Markierung übereinstimmen (Abbildung I.b.).

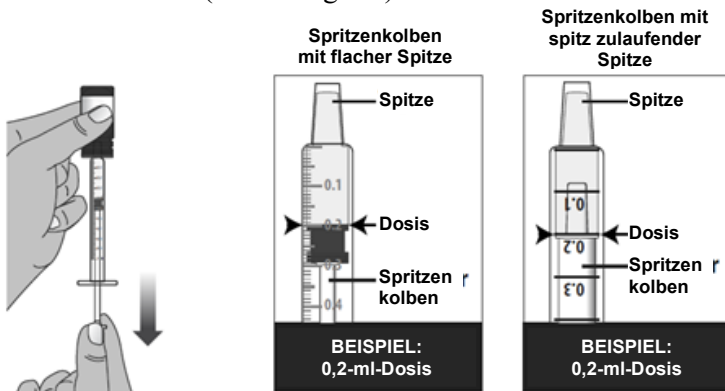
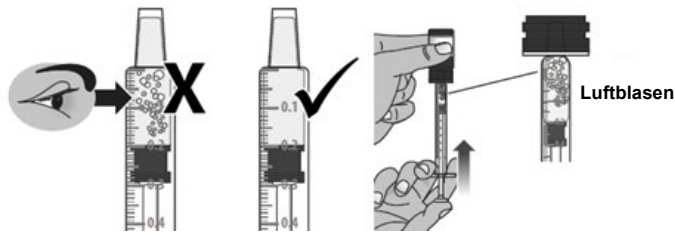


Abbildung H

Abbildung I.a.

Abbildung I.b.

- 1.7 Überprüfen Sie die Spritze auf Luftblasen. Wenn Sie Luftblasen bemerken:
- Drücken Sie die Luftblasen mit dem Spritzenkolben zurück in die Flasche (siehe Abbildung J)
  - und ziehen Sie die verschriebene Dosis erneut gemäß der Anleitung in Schritt 1.6 auf.



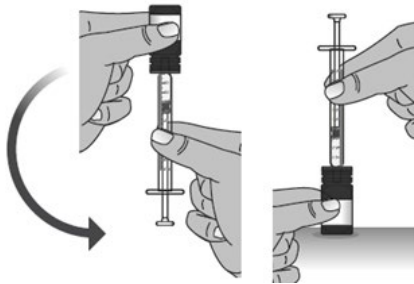
**Abbildung J.a.**

Prüfen auf Luftblasen

**Abbildung J.b.**

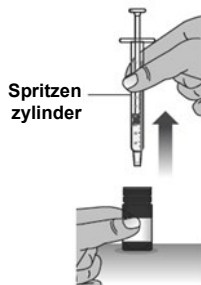
Kolben in die Spritze drücken, um die Luftblasen zu entfernen

- 1.8 Wenn Sie die richtige Dosis ohne Luftblasen aufgezogen haben, lassen Sie die Spritze in der Flasche und stellen Sie die Flasche wieder in aufrechte Position (siehe Abbildung K).



**Abbildung K**

- 1.9 Nehmen Sie die Spritze vorsichtig von der Flasche ab (siehe Abbildung L), indem Sie die Flasche fest in einer Hand und die Spritze am Spritzenkörper in der anderen Hand halten.
- Drücke Sie dabei nicht auf den Spritzenkolben.



**Abbildung L**

## Schritt 2: Dosis verabreichen

**Hinweis:** Sie oder Ihr Kind sollten während der Einnahme der Dosis und ein paar Minuten danach in aufrechter Position bleiben.

- 2.1 Halten Sie die Spitze der Applikationsspritze gegen die Innenseite der Wange (siehe Abbildung M).  
Drücken Sie den Kolben langsam ganz herunter, um die Lösung zum Einnehmen vollständig und langsam in den Mund zu spritzen (siehe Abbildung N).



Abbildung M



Abbildung N

- 2.2 Vergewissern Sie sich, dass die Dosis von Ihnen/Ihrem Kind geschluckt wurde. Wenn Sie nicht sicher sind, ob die ganze Dosis geschluckt wurde, nehmen Sie keine weitere Dosis ein. Warten Sie, bis es Zeit für die nächste Dosis ist.
- 2.3 **Verschließen Sie die Flasche**, indem Sie den kindergesicherten Verschluss nach rechts (im Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung O).

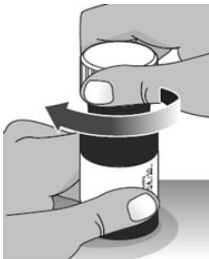


Abbildung O

- 2.4 Ziehen Sie nach jeder Verwendung den Kolben aus dem Spritzenkörper (siehe Abbildung P) und reinigen Sie ihn mit Wasser. Lassen Sie den Kolben vor der nächsten Verwendung an der Luft trocknen.

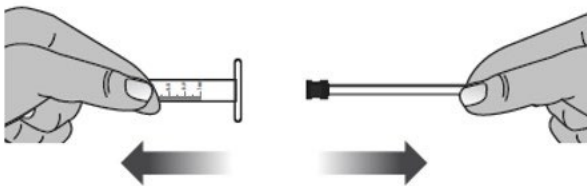


Abbildung P

- Die Applikationsspritzen können mit Wasser gespült, an der Luft getrocknet und 100 Tage benutzt werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Livmarli eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Livmarli eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Livmarli vergessen haben**

- Falls Sie oder Ihr Kind eine Einnahme vergessen haben, sich jedoch innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit daran erinnern, ist Livmarli sobald wie möglich einzunehmen. Fahren Sie dann mit der Einnahme wie gewohnt fort.
- Falls die Einnahme länger als 12 Stunden vergessen wird, ist diese Dosis auszulassen. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

## **Wenn Sie die Einnahme von Livmarli abbrechen**

Hören Sie nicht mit der Einnahme von Livmarli auf, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann folgende Nebenwirkungen verursachen.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Durchfall
- Bauchschmerzen

Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer und können sich bei fortgesetzter Behandlung mit Livmarli bessern.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Livmarli aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lagern Sie die geöffnete Flasche nicht über 30 °C und verwenden Sie das Arzneimittel nach dem Anbruch innerhalb von 100 Tagen. Nach 100 Tagen muss die Flasche entsorgt werden, auch wenn sie noch nicht leer ist. Schreiben Sie das Datum der erstmaligen Öffnung auf die Livmarli Flasche.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Livmarli enthält**

- Der Wirkstoff ist: Maralixibatchlorid.  
Jeder ml Lösung enthält Maralixibatchlorid, entsprechend 9,5 mg Maralixibat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Propylenglycol (E1520) (siehe Abschnitt 2 „Livmarli enthält Propylenglycol“), Natriumedetat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Livmarli enthält Propylenglycol und Natrium“), Sucralose, Trauben-Aroma und gereinigtes Wasser.

**Wie Livmarli aussieht und Inhalt der Packung**

Livmarli ist eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung zum Einnehmen. Es befindet sich in einer bernsteinfarbenen 30-ml-Kunststoffflasche mit vormontiertem Adapter und kindergesichertem Verschluss mit Schaumstoffdichtung. Die beigegepackten Applikationsspritzen in drei Größen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml) sind mit dem vormontierten Adapter und dem wiederverschließbaren Flaschendeckel kompatibel. Um sicherzustellen, dass Sie die korrekte Dosis von Livmarli erhalten, entnehmen Sie die richtige Größe der Applikationsspritzen der Tabelle in Abschnitt 3 („Wie ist Livmarli einzunehmen?“)

**Packungsgröße**

1 Flasche mit 30 ml und 3 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (0,5 ml, 1 ml und 3 ml).

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

#### **ANHANG IV**

### **SCHLUSSEFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**



### **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur:**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.